

Elena Faci Alcalde

Estudio epidemiológico de
defectos congénitos en el Area
Sanitaria III de Zaragoza en el
periodo 2010-2015

Departamento

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

RAMOS FUENTES, FELICIANO JESÚS
GONZALEZ DE AGÜERO LABORDA, RAFAEL

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE DEFECTOS
CONGÉNITOS EN EL AREA SANITARIA III DE
ZARAGOZA EN EL PERIODO 2010-2015

Autor

Elena Faci Alcalde

Director/es

RAMOS FUENTES, FELICIANO JESÚS
GONZALEZ DE AGÜERO LABORDA, RAFAEL

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Pediatría, Radiología y Medicina Física

2019

TESIS DOCTORAL EN MEDICINA

Estudio epidemiológico de defectos congénitos en el Área Sanitaria III de Zaragoza en el periodo 2010 a 2015

Elena Faci Alcalde

Departamento

Pediatría, Radiología y Medicina Física.

Directores

Dr. Feliciano Ramos Fuentes

Dr. Rafael González de Agüero Laborda



Universidad
Zaragoza

01	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	21
02	INTRODUCCIÓN	27
2.1.	Definiciones	31
2.2.	Concepto	31
2.3.	Perspectiva histórica	35
2.4.	Epidemiología	36
2.5.	Etiología	39
2.5.1.	Factores genéticos	40
2.5.2.	Estado nutricional y enfermedades maternas	42
2.5.3.	Factores exógenos	44
2.5.4.	Factores socioeconómicos y demográficos	50
2.6.	Diagnóstico	50
2.7.	Principales patologías a estudio	60
2.7.1.	Malformaciones del sistema nervioso	61
2.7.2.	Malformaciones oculares	68
2.7.3.	Malformaciones del pabellón auricular, cara y cuello	69
2.7.4.	Malformaciones cardíacas	69
2.7.5.	Malformaciones del aparato respiratorio	85
2.7.6.	Malformaciones orofaciales	86
2.7.7.	Malformaciones del aparato digestivo	89
2.7.8.	Malformaciones de la pared abdominal	94
2.7.9.	Malformaciones urinarias	95
2.7.10.	Malformaciones del aparato genital	100
2.7.11.	Malformaciones de las extremidades	100
2.7.12.	Malformaciones musculoesqueléticas	102
2.7.13.	Otras	104
2.7.14.	Síndromes teratógenos con malformaciones	105
2.7.15.	Microdeleciones y síndromes genéticos	108
2.7.16.	Cromosomopatías	111
2.8.	Aspectos éticos y legales	116
2.9.	Prevención	119
03	OBJETIVOS	121
3.1.	Objetivo principal	123
3.2.	Objetivos secundarios	123

04	<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	125
4.1.	Material	127
4.2.	Métodos	132
4.3.	Análisis estadístico	151
05	<u>LIMITACIONES</u>	155
06	<u>RESULTADOS</u>	159
6.1.	Resultados globales	161
6.1.1.	Defectos congénitos en recién nacidos	162
6.1.2.	Defectos congénitos en embarazos	165
6.1.3.	Resultados globales de diagnóstico prenatal	170
6.1.4.	Resultados globales de IVEs	170
6.2.	Resultados por grupos de patologías	171
6.2.1.	Sistema nervioso central	174
6.2.2.	Malformaciones de ojos	182
6.2.3.	Malformaciones de oreja, cara, cuello	184
6.2.4.	Cardiopatías congénitas	186
6.2.5.	Malformaciones del aparato respiratorio	196
6.2.6.	Anomalías orofaciales	198
6.2.7.	Sistema digestivo	201
6.2.8.	Defectos de la pared abdominal	209
6.2.9.	Malformaciones del sistema urinario	211
6.2.10.	Malformaciones de genitales	216
6.2.11.	Malformaciones de extremidades	219
6.2.12.	Malformaciones musculoesqueléticas	224
6.2.13.	Otras malformaciones	227
6.2.14.	Síndromes teratógenos con malformación	231
6.2.15.	Síndromes genéticos o microdeleciones	234
6.2.16.	Cromosomopatías	237
07	<u>DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</u>	245
7.1.	Prevalencia total de defectos congénitos	247
7.1.1.	Análisis de resultados	247
7.1.2.	Comparativa con otras series	253
7.2.	Diagnóstico prenatal	259
7.2.1.	Análisis de resultados	259

7.2.2. Comparativa con otras series	262
7.3. Interrupciones voluntarias del embarazo	265
7.3.1. Análisis de resultados	265
7.3.2. Comparativa con otras series	267
7.4. Análisis de resultados de prevalencia por grupos de defecto congénito y comparación con otras series	273
7.4.1. Malformaciones estructurales	276
7.4.2. Cromosomopatías	325

08	<u>COMENTARIOS FINALES</u>	345
09	<u>CONCLUSIONES</u>	351
10	<u>AGRADECIMIENTOS</u>	357
11	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	361

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Causas de las muertes neonatales en 2013 a escala mundial ⁽¹⁸⁾ .	37
2. Etiología de los defectos congénitos.	39
3. Doppler-color en semana 10 de gestación.	53
4. Ecografía de primer trimestre: 13 SG.	55
5. Ecografía de segundo trimestre: 20 SG.	56
6. Imágenes faciales ecográficas en 3D del tercer trimestre.	58
7. Tipos de conexión aurículo-ventricular ⁽⁸⁴⁾ .	76
8. Número total de defectos congénitos en recién nacidos vivos en el periodo a estudio.	162
9. Prevalencia por cada 10.000 nacimientos de malformaciones congénitas, defectos estructurales y cromosopatías, microdeleciones y síndromes genéticos en el HCU, distribuidos por año.	164
10. Distribución anual de número de defectos congénitos, IVE y feto muerto por anomalía en el periodo a estudio, en HCU.	167
11. Cortes sagital y coronal de RMN en RN con hidrocefalia congénita.	179
12. Radiografía de tórax en paciente con atresia esofágica. Sonda enrollada en faringe debido a la atresia.	205
13. Rx tórax-abdomen en RN con atresia duodenal.	206
14. Rx de tórax-abdomen en RN con atresia íleo-yeyunal.	206
15. Radiografía tórax-abdomen AP y lateral en recién nacido con eventración diafragmática bilateral.	208
16. Radiografía de recién nacido en la que se observa polidactilia del primer dedo de mano izquierda.	223
17. Radiografía tórax-abdomen en RN con <i>situs inversus</i> .	230
18. Número total de fetos con defectos congénitos en embarazos ocurridos entre los años 2010-2015.	248
19. Fetos con defectos estructurales y cromosopatías, microdeleciones y síndromes genéticos en embarazos ocurridos entre los años 2010-2015.	250
20. Prevalencia por cada 10.000 nacimientos de fetos con defectos congénitos, malformaciones estructurales y cromosopatías, microdeleciones y síndromes genéticos en cada año a estudio en embarazos.	251
21. Tasa de fetos con defectos congénitos por cada 10.000 nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs. Regiones participantes en el estudio EUROCAT, promedio EUROCAT, estudio de Zaragoza HCU en 2000-2005 y estudio de Zaragoza HCU en 2010-2015.	257

ÍNDICE DE FIGURAS

22. Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas.	259
23. Distribución de la evaluación fetal en los embarazos con defecto congénito: recién nacidos con malformación, IVEs y feto muerto por presentar anomalía congénita.	266
24. Distribución de finalización de embarazo en fetos con defecto congénito y diagnóstico prenatal.	266
25. Porcentaje de IVEs del total de fetos con defectos congénitos (nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs) en regiones participantes en EUROCAT, estudio de HCU 2000-2005 y 2010-2015.	270
26. Tasa de IVEs por defecto congénito tras diagnóstico prenatal por cada 10.000 nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs en las regiones participantes en el estudio EUROCAT, promedio EUROCAT en 2010-2015, HCU en 2000-2005 y estudio actual en HCU en 2010-2015.	271
27. Representación gráfica de tasa de fetos con defectos congénitos por 10.000 en cada grupo con intervalo de confianza al 95% en el estudio del HCU Zaragoza 2010-2015.	274
28. Representación gráfica de las tasas por cada 10.000 embarazos de cada uno de los grupos de defectos congénitos en el estudio de Zaragoza 2010-2015, 2000-2005 y EUROCAT 2010-2015.	275
29. Prevalencia de fetos con malformaciones estructurales por cada 10.000 embarazos de regiones participantes en estudio EUROCAT, promedio EUROCAT en años 2010-2015, estudio realizado en HCU 2000-2005 y estudio actual de HCU 2010-2015.	278
30. Distribución de malformaciones del SN en estudio HCU 2010 a 2015: recién nacido, feto muerto o IVEs.	280
31. Representación de prevalencias de malformaciones del SNC en regiones de estudio EUROCAT 2010-2015, estudio previo HCU 2000-2005 y estudio actual HCU 2010-2015.	283
32. Distribución de cardiopatías congénitas en estudio HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto o IVE.	290
33. Representación de prevalencias de cardiopatías congénitas en regiones estudio EUROCAT, estudio previo HCU en años 2000-2005 y estudio actual HCU 2010-2015 (excluidas otras cardiopatías congénitas).	295
34. Distribución de malformaciones orofaciales en el estudio HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto o IVE.	299
35. Distribución de malformaciones del sistema digestivo en estudio HCU 2010 a 2015: recién nacido, feto muerto o IVE.	303
36. Representación de prevalencias de malformaciones digestivas en regiones estudio EUROCAT, estudio previo HCU en años 2000 a 2005 y estudio actual HCU 2010 a 2015.	306

ÍNDICE DE FIGURAS

37. Distribución de malformaciones de pared abdominal en HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto e IVEs.	308
38. Distribución de malformaciones del sistema urinario en HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto e IVEs.	312
39. Representación de prevalencias de malformaciones del sistema urinario en regiones estudio EUROCAT, estudio previo HCU en 2000-2005 y estudio actual HCU en 2010-2015.	314
40. Representación de la dispersión de la prevalencia de hidronefrosis en los diferentes registros de los países EUROCAT y estudio actual.	316
41. Distribución de malformaciones de extremidades en HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto e IVEs.	318
42. Representación de prevalencias de malformaciones de extremidades en regiones del estudio EUROCAT, estudio previo HCU en años 2000-2005 y estudio actual HCU 2010-2015.	320
43. Distribución de malformaciones musculoesqueléticas en HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto e IVEs.	321
44. Distribución de fetos con cromosomopatías en el estudio de HCU 2010-2015. Se excluyen aquellas sin repercusión patológica.	326
45. Prevalencia de cromosomopatías cada 10.000 embarazos de regiones participantes en estudio EUROCAT, promedio EUROCAT en años 2010-2015, estudio realizado en HCU 2000-2005 y estudio actual de HCU 2010-2015.	328
46. Porcentaje de IVEs tras diagnóstico prenatal de cromosomopatías en embarazos en regiones participantes en el estudio EUROCAT 2010-2015, promedio EUROCAT, estudio previo HCU 2000-2005 y estudio HCU durante periodo 2010-2015.	331
47. Prevalencia de cada 10.000 embarazos de síndrome de Down en nuestro estudio, regiones de EUROCAT y estudio previo en HCU en 2000-2005.	336
48. Prevalencia de cada 10.000 embarazos de síndrome de Patau en nuestro estudio, regiones de EUROCAT y estudio previo en HCU en 2000-2005.	337
49. Prevalencia de cada 10.000 embarazos de síndrome de Edward en nuestro estudio, regiones de EUROCAT y estudio previo en HCU en 2000-2005.	337
50. Porcentaje de IVEs sobre total de casos de trisomía del 21 en estudio propio, estudio HCU 2000-2005 y regiones de EUROCAT 2010-2015.	342
51. Porcentaje de IVE sobre total de casos de cromosomopatías en estudio propio, estudio HCU 2000-2005 y regiones de EUROCAT 2010-2015.	342

ÍNDICE DE TABLAS

1. <u>Fármacos considerados altamente teratógenos para el feto humano ⁽³⁸⁾.</u>	47
2. <u>Fármacos considerados teratógenos para el feto humano ⁽³⁸⁾.</u>	48
3. <u>Objetivos de las exploraciones ecográficas ⁽⁴⁸⁾.</u>	54
4. <u>Causas de microcefalia congénita ⁽⁷²⁾.</u>	67
5. <u>Alteraciones maxilares en los síndromes polimalformativos ⁽¹⁰⁹⁾.</u>	87
6. <u>Clasificación de las dilataciones del tracto urinario fetal según el diámetro anteroposterior de la pelvis renal ⁽¹²⁷⁾.</u>	98
7. <u>Criterios diagnósticos del IOM para los FASD ⁽¹⁵⁰⁾.</u>	106
8. <u>Frecuencia de los distintos síntomas en la trisomía 18 ⁽¹⁷⁸⁾.</u>	114
9. <u>Nacimientos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital de Calatayud en el periodo del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015.</u>	130
10. <u>Nacimientos, IVEs, feto muerto con defecto congénito en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital de Calatayud en el periodo del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015.</u>	130
11. <u>Diagnóstico prenatal de pacientes con defecto congénito mayor, marcadores ecográficos de alarma seleccionados, malformación no confirmada, malformaciones rechazadas postnatalmente o malformaciones menores en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en el periodo del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015.</u>	130
12. <u>Casos y prevalencia (por 10.000 nacimientos) de todas las anomalías congénitas registradas desde 2010 a 2015 en EUROCAT ⁽¹⁸⁹⁾.</u>	135
13. <u>Descripción de anomalías congénitas del sistema nervioso por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	138
14. <u>Descripción de anomalías congénitas de los ojos por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	139
15. <u>Descripción de anomalías congénitas de oreja, cara y cuello por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	139
16. <u>Descripción de cardiopatías congénitas por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	140
17. <u>Descripción de anomalías congénitas del sistema respiratorio por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	142
18. <u>Descripción de defectos orofaciales congénitos por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	142
19. <u>Descripción de anomalías congénitas del sistema digestivo por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	143
20. <u>Descripción de anomalías congénitas de la pared abdominal por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	144
21. <u>Descripción de anomalías congénitas del sistema urinario por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	144
22. <u>Descripción de anomalías congénitas de los genitales por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	145
23. <u>Descripción de anomalías congénitas de las extremidades por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.</u>	146

ÍNDICE DE TABLAS

24.	Descripción de otras anomalías congénitas por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾ .	146
25.	Descripción de síndromes teratógenos con malformaciones por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾ .	147
26.	Descripción de síndromes genéticos o microdeleciones por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾ .	148
27.	Descripción de cromosomopatías por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾ .	148
28.	Malformaciones menores excluidas en EUROCAT ⁽¹⁹¹⁾ .	149
29.	Nacimientos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital de Calatayud en el periodo a estudio, distribuidos por año.	161
30.	Casos de defectos congénitos estructurales y cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos en recién nacidos en el periodo a estudio, distribuidos por años, en HCU.	163
31.	Prevalencia en nacimientos de defectos congénitos, malformaciones estructurales y cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos detectadas en cada uno de los años en el periodo a estudio y números de sujetos para la aparición de un caso, en HCU.	165
32.	Nacimientos, IVEs, feto muerto en embarazos en Área III de Zaragoza años 2010 a 2015.	166
33.	Casos de IVE por defecto congénito en el periodo a estudio, distribuidas por año, en HCU.	166
34.	Casos de feto muerto por anomalía congénita en el periodo a estudio, distribuidas por año, en HCU.	166
35.	Casos de anomalías congénitas mayores, IVE y feto muerto por malformación en el periodo a estudio, distribuidas por año.	166
36.	Prevalencia de malformaciones congénitas mayores, IVEs y fetos muertos detectadas en cada uno de los años a estudio y números de sujetos para la aparición de un caso, en HCU.	167
37.	Defectos congénitos como primer diagnóstico por grupos de patología en nacidos vivos, IVEs y fetos muertos, en HCU, en el periodo 2010 a 2015.	168
38.	Malformaciones como primer diagnóstico por grupos de patología en HCU, en el periodo 2010 a 2015 retirando “otras malformaciones” de cada subgrupo en nacidos vivos, IVEs y fetos muertos.	169
39.	Prevalencia por cada 10.000 embarazos de defectos congénitos por patología.	174
40.	Defectos congénitos del sistema nervioso central.	174
41.	Prevalencia de malformaciones del SNC en RN, fetos muertos o IVEs.	176
42.	Proporción de malformaciones del SNC según nacidos, feto muerto o IVE.	176

ÍNDICE DE TABLAS

43. Defectos congénitos de los ojos.	182
44. Prevalencia de malformaciones de los ojos en RN, fetos muertos o IVEs.	183
45. Proporción de malformaciones de los ojos según nacidos, feto muerto o IVE.	183
46. Defectos congénitos de oreja, cara y cuello.	184
47. Prevalencia de malformaciones de oreja, cara y cuello en RN, fetos muertos o IVEs.	185
48. Proporción de malformaciones de oreja, cara y cuello según nacidos, feto muerto o IVE.	185
49. Defectos congénitos de cardiopatías congénitas.	186
50. Prevalencia de cardiopatías congénitas en RN, fetos muertos o IVEs.	188
51. Proporción de cardiopatías congénitas según nacidos, feto muerto o IVE.	189
52. Defectos congénitos del aparato respiratorio.	196
53. Prevalencia de malformación respiratoria en RN, fetos muertos o IVEs.	197
54. Proporción de malformaciones respiratorias según nacidos, feto muerto o IVE.	197
55. Anomalías congénitas orofaciales.	198
56. Prevalencia de anomalías orofaciales en RN, fetos muertos o IVEs.	200
57. Proporción de anomalías orofaciales según nacidos, feto muerto o IVE.	200
58. Defectos congénitos del aparato digestivo.	202
59. Prevalencia de defectos congénitos del aparato digestivo en RN, fetos muertos o IVEs.	203
60. Proporción de defectos congénitos del aparato digestivo según nacidos, feto muerto o IVE.	204
61. Defectos congénitos de la pared abdominal.	209
62. Prevalencia de defectos congénitos de la pared abdominal en RN, fetos muertos o IVEs.	210
63. Proporción de defectos congénitos de la pared abdominal según nacidos, feto muerto o IVE.	210
64. Defectos congénitos del sistema urinario.	211
65. Prevalencia de defectos congénitos del sistema urinario en RN, fetos muertos o IVEs.	213
66. Proporción de defectos congénitos del sistema urinario según nacidos, feto muerto o IVE.	213

ÍNDICE DE TABLAS

67. <u>Malformaciones congénitas genitales.</u>	216
68. <u>Prevalencia de malformaciones genitales en RN, fetos muertos o IVEs.</u>	217
69. <u>Proporción de malformaciones genitales según nacidos, feto muerto o IVE.</u>	218
70. <u>Malformaciones congénitas en extremidades.</u>	219
71. <u>Prevalencia de malformaciones en extremidades en RN, fetos muertos o IVEs.</u>	220
72. <u>Proporción de malformaciones en extremidades según nacidos, feto muerto o IVE.</u>	221
73. <u>Malformaciones congénitas musculoesqueléticas.</u>	224
74. <u>Prevalencia de malformaciones musculoesqueléticas en RN, fetos muertos o IVEs.</u>	225
75. <u>Proporción de malformaciones musculoesqueléticas según nacidos, feto muerto o IVE.</u>	226
76. <u>Otras malformaciones congénitas.</u>	227
77. <u>Prevalencia de malformaciones consideradas como “otras” en RN, fetos muertos o IVEs.</u>	228
78. <u>Proporción de malformaciones consideradas como “otras” según nacidos, feto muerto o IVE.</u>	229
79. <u>Síndromes teratógenos con malformación.</u>	231
80. <u>Prevalencia de síndromes teratógenos con malformación en RN, fetos muertos o IVEs.</u>	232
81. <u>Proporción de síndromes teratógenos con malformación según nacidos, feto muerto o IVE.</u>	233
82. <u>Síndromes genéticos o microdeleciones.</u>	234
83. <u>Prevalencia de síndromes genéticos o deleciones en RN, fetos muertos o IVEs.</u>	235
84. <u>Proporción de síndromes genéticos o deleciones según nacidos, feto muerto o IVE.</u>	235
85. <u>Cromosomopatías.</u>	237
86. <u>Prevalencia de cromosomopatías en RN, fetos muertos o IVEs.</u>	238
87. <u>Proporción de cromosomopatías según nacidos, feto muerto o IVE.</u>	239
88. <u>Cromosomopatías, incluidas aquellas que no tuvieron repercusión patológica.</u>	242
89. <u>Total de fetos con defectos congénitos, malformaciones estructurales y cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos detectadas en cada uno de los años a estudio en el periodo comprendido entre 2010-2015. Prevalencia por 10.000 embarazos.</u>	249

ÍNDICE DE TABLAS

90. Prevalencia de fetos con defectos congénitos. Valores de los participantes en el estudio EUROCAT 2010-2015, total EUROCAT 2010-2015, estudio del HCU años 2000-2005 y comparación estadística con los resultados del HCU 2010-2015.	255
91. Diagnóstico prenatal en estudio HCU 2000 -2005 y estudio actual HCU 2010-2015.	264
92. Prevalencia (tasa por 10.000) de fetos con defectos congénitos e IVE derivada del diagnóstico prenatal en el periodo de 2010-2015 en las regiones europeas del estudio EUROCAT, en el estudio del HCU años 2000-2005 y en el estudio actual 2010-2015. Se presenta porcentaje de diagnósticos prenatales seguidos de IVE y tasa de IVE por cada 10.000.	268
93. Tasa total de fetos con defectos congénitos por 10.000 y su intervalo de confianza al 95% en estudio de Zaragoza años 2010-2015, EUROCAT y estudio en HCU de 2000-2005. En estudio actual solo quedan consideradas las anomalías de primer diagnóstico y se eliminan “otras anomalías de cada subgrupo”.	273
94. Número, prevalencia (tasa por cada 10.000 nacidos vivos, feto muerto e IVEs) y comparación estadística de prevalencias del total de fetos con malformaciones estructurales en todas las regiones europeas participantes en el estudio EUROCAT en 2010-2015, estudio de HCU de 2000-2005 y estudio actual de HCU de 2010-2015.	277
95. Prevalencia y comparación estadística con el estudio actual de malformaciones del SNC en las diferentes regiones del estudio EUROCAT y en el estudio del HCU en años 2000-2005.	282
96. Resultados de fetos con malformación del SNC, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	284
97. Frecuencia por 10.000 RN por comunidades autónomas y tres periodos de tiempo de anencefalia, espina bífida y encefalocele. ECEMC ⁽¹⁹⁶⁾ .	285
98. Comparación de prevalencia total en RN de una selección de malformaciones del SNC del estudio ECEMC, EUROCAT 2010-2015 y estudio actual 2010-2015.	285
99. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones de los ojos en las diferentes regiones del estudio EUROCAT y en estudio HCU en años 2000-2005.	287
100. Resultados de fetos con malformación de los ojos, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	288
101. Resultados de fetos con malformación de oreja, cara y cuello, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	289
102. Cardiopatías congénitas mayores número, prevalencia y porcentaje diagnóstico distribuidas según gravedad en HCU años 2000-2005 y 2010-2015.	292

ÍNDICE DE TABLAS

103. Prevalencia y comparación estadística con el estudio actual de prevalencia de cardiopatías congénitas en las diferentes regiones del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.	294
104. Resultados de fetos afectados con cardiopatía congénita, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	296
105. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones del aparato respiratorio en las diferentes regiones del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.	298
106. Resultados de fetos con malformación del aparato respiratorio, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	299
107. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones orofaciales en las diferentes regiones del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.	301
108. Resultados de fetos con malformaciones orofaciales, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	302
109. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones del sistema digestivo en los diferentes países del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.	305
110. Resultados de fetos con malformaciones del sistema digestivo, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	307
111. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones de la pared abdominal en los diferentes países del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.	309
112. Resultados de fetos con defectos de la pared abdominal, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	310
113. Frecuencia por 10.000 RN por comunidades autónomas y tres periodos de tiempo de onfalocele, gastrosquisis y defecto de la pared abdominal. ECEMC ⁽¹⁹⁶⁾ .	311
114. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones del sistema urinario en los diferentes países del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.	313
115. Resultados de fetos con malformaciones del sistema urinario, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	315
116. Resultados de fetos con malformaciones de anomalías de genitales, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	317
117. Prevalencia y comparación estadística con el estudio actual de prevalencia de malformaciones de extremidades en las diferentes regiones del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.	319

ÍNDICE DE TABLAS

118. Resultados de fetos con malformaciones de extremidades, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	321
119. Resultados de fetos con malformaciones musculoesqueléticas, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	322
120. Resultados de fetos con otras malformaciones, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	323
121. Resultados de fetos con síndromes teratógenos, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	324
122. Resultados de fetos con síndromes genéticos o microdeleciones, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.	325
123. Número, prevalencia (tasa por cada 10.000 nacidos vivos, feto muerto e IVEs) y comparación estadística de prevalencias del total de cromosomopatías en todas las regiones europeas participantes en el estudio EUROCAT en 2010-2015, estudio de HCU de 2000-2005 y estudio actual de HCU de 2010-2015.	327
124. Prevalencia del total de cromosomopatías, IVEs según diagnóstico prenatal de defecto congénito, de cromosomopatías y tasa de IVEs según cromosomopatías en todas las regiones europeas participantes en el estudio EUROCAT en años 2010-2015, estudio previo en HCU en 2000-2005 y estudio actual HCU años 2010-2015.	330
125. Prevalencias de cromosomopatías en estudio actual HCU 2010-2015, estudio previo 2000-2005 y registro EUROCAT y comparación estadística con estudio actual.	332
126. Prevalencia por 10.000 embarazos de diversas cromosomopatías en diferentes regiones participantes en estudio EUROCAT en el mismo periodo a estudio y en estudio previo en HCU en años 2000-2005.	335
127. Significación estadística de las diferencias observadas en la tasa total de cromosomopatías y de síndrome de Down entre estudio actual, estudio previo de 2000-2005 y selección de regiones o países representados en el estudio EUROCAT en el mismo periodo que estudio actual, 2010-2015.	338
128. Porcentaje de IVE sobre el total de embarazos en registro de regiones de EUROCAT 2010-2015, estudio actual HCU y estudio previo HCU 2000-2005.	341
129. Frecuencia de Síndrome de Down por 10.000 RN por comunidades autónomas en tres periodos de tiempo ⁽¹⁹⁶⁾ .	343

ABREVIATURAS

CIA	Comunicación interauricular
CIR	Retraso del crecimiento intrauterino
CIV	Comunicación interventricular
CMV	Citomegalovirus
DAP	Ductus arterioso permeable
DC	Defecto congénito
ECEMC	Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas
EUROCAT	Registro Europeo de Malformaciones Congénitas (The European Registration of Congenital Anomalies)
FISH	Hibridación fluorescente in situ (Fluorescence In Situ Hybridization)
FOP	Foramen oval permeable
FM	Feto muerto
hCG	Gonadotropina coriónica humana (Human Chorionic Gonadotropin)
HCU	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza
IVE	Interrupción voluntaria del embarazo
LCR	Líquido cefalorraquídeo
NF	Neurofibromatosis
NM	Nacido muerto
NV	Nacido vivo

ABREVIATURAS

OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction)
PWS	Síndrome de Prader Willi (Prader-Willi syndrome)
RMN	Resonancia magnética nuclear
RN	Recién nacido
Rx	Radiografía
SAF	Síndrome alcohólico fetal
SG	Semanas de gestación
SNC	Sistema nervioso central
TPSV	Taquicardia paroxística supraventricular
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
VCFS	Síndrome velocardiofacial (Velo-Cardio-Facial Syndrome)
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

01

JUSTIFICACIÓN E
HIPÓTESIS DE
TRABAJO

1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los defectos congénitos son anomalías fetales estructurales o funcionales que están presentes en el nacimiento, apareciendo durante la vida intrauterina. La OMS define defecto congénito como “toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple”.

Se trata de un grupo de patologías de elevada importancia clínica y social debido a su frecuencia (que puede estimarse en torno a un 2-3% en recién nacidos a nivel mundial) ⁽¹⁾, su impacto sobre la calidad de vida de pacientes y familiares y al coste económico que generan.

Los defectos congénitos representan una causa importante de muerte fetal prenatal y neonatal. Además, pueden implicar tanto la aparición de enfermedades agudas como provocar una morbilidad a medio o largo plazo, con la repercusión en la calidad de vida del recién nacido que esto supone. La mortalidad perinatal de este grupo de pacientes es diez veces superior a la registrada en pacientes sin anomalías ⁽²⁾. Se estima que cada año nacen 7,9 millones de niños con anomalías congénitas graves en todo el mundo, muriendo a su vez por esta causa anualmente 3,3 millones de niños menores de cinco años de edad ⁽³⁾. Estos datos nos ayudan a comprender la importancia cuantitativa y cualitativa de estas patologías, ofreciéndonos un contexto de la elevada incidencia de las mismas.

Actualmente, existe un programa de manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en todos los campos sanitarios, realizándose medidas prenatales para la prevención y detección temprana de los mismos. Con ello, se pretende ofrecer a las gestantes la información más completa para que puedan elegir entre las diferentes opciones terapéuticas disponibles.

La importancia de un diagnóstico precoz y preciso radica en la disponibilidad terapéutica que existe ante la sospecha de defecto congénito. Existen ciertas malformaciones que pueden resolverse de manera satisfactoria mediante cirugía intraútero, con mejoría funcional e incluso estética. Por otra parte, algunas anomalías como pueden ser algunas cardiopatías, la fístula traqueoesofágica, la hernia diafragmática, la atresia de coanas o la obstrucción intestinal requieren un tratamiento médico y quirúrgico postnatal inmediato para que el niño sobreviva ⁽⁴⁾. Entre otras razones, en esto radica la importancia de un diagnóstico precoz intraútero, sea para la realización de una cirugía prenatal, como para la preparación del equipo de neonatología o cirugía para llevar a cabo un tratamiento óptimo desde el primer momento. En otros casos, tras el diagnóstico intraútero de defecto congénito grave, se podrá realizar interrupción del embarazo según la *Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria de embarazo*, que dictamina que “se puede dar opción a interrupción de embarazo antes de las veintidós semanas de gestación y siempre que exista riesgo de graves anomalías en el feto o en cualquier momento si las anomalías fetales son incompatibles con la vida y así conste en un dictamen emitido con anterioridad por un médico o médica especialista, distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico”.

La mayoría de las anomalías son diagnosticadas en el periodo prenatal bajo la guía de un programa de cribado de diagnóstico prenatal estructurado cronológicamente, con aparición de alteraciones en las pruebas ecográficas (marcadores ecográficos) o mediante la realización de pruebas invasivas, como son la biopsia de vellosidades coriónicas o la amniocentesis. En dependencia de la sensibilidad y especificidad de las pruebas disponibles en cada medio puede llevarse a cabo un diagnóstico prenatal de un mayor o menor número de anomalías, que es variable en los diferentes países, así como en distintos centros de un mismo país. Es evidente que no todos los defectos

congénitos son diagnosticables prenatalmente y menos en las fases iniciales del embarazo, ya que algunos de ellos ni siquiera se han desarrollado en el momento de la evaluación. Todos estos factores afectan a la heterogeneidad de la distribución de patología en diferentes áreas a estudio.

Al conocer la frecuencia de los defectos congénitos en cada población es posible conocer su impacto en cada área, siendo posible planificar y distribuir los recursos disponibles para los pacientes afectados, establecer prioridades asistenciales y realizar campañas formativas, informativas y preventivas a profesionales y a la población general. Así mismo, se permite aproximar el riesgo individual de padecer una malformación según la frecuencia poblacional y es posible establecer sistemas de vigilancia de los defectos congénitos más frecuentes según las variaciones geográficas y temporales de la población ⁽⁵⁾.

De todo ello se desprende la importancia capital de los estudios epidemiológicos de defectos congénitos, los cuales suponen una herramienta esencial para estimar los recursos sanitarios y sociales necesarios para garantizar una adecuada atención neonatal en un área concreta, así como para definir las posibles estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de patologías específicas. A su vez, este tipo de estudios son de gran importancia para ayudar a los profesionales implicados en la atención de este grupo de patologías, proporcionando unos datos fiables sobre los que basar la información proporcionada a los familiares a la hora de tomar decisiones.

02

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos son aquellas anomalías fetales tanto estructurales como funcionales que aparecen durante la vida intrauterina. Abarcan un grupo patológico de gran importancia clínica y social. Constituyen, junto la prematuridad, una de las principales causas de muerte neonatal en los países desarrollados.

En dependencia de la anomalía congénita podrán aparecer diferentes presentaciones clínicas, pudiendo ser estas de menor o mayor gravedad (malformaciones aisladas, cuadros polimalformativos o síndromes complejos). Se estima que aproximadamente un 3% de los niños nacidos vivos presenta una malformación mayor ⁽⁶⁾, quedando a pesar de ello clasificadas en su conjunto como “enfermedades raras”. La frecuencia con la que se producen los defectos congénitos es muy variable, dependiendo de cada población, y no es constante a lo largo del tiempo, viéndose este dato influido por multitud de factores genéticos y ambientales que pueden variar de una zona a otra según los periodos. Son por ello necesarios estudios y programas de registro que nos permitan cuantificar la frecuencia de este grupo de enfermedades en cada población y en momentos determinados, pero también investigar sus causas y conocer los riesgos de ocurrencia y recurrencia en cada caso concreto ⁽⁷⁾.

De esta forma, se ha conseguido la reducción de la incidencia de las anomalías congénitas que radican en carencias alimentarias, factores teratógenos y enfermedades infecciosas, ciertamente de forma mucho más visible en países desarrollados. Todo ello no exime de que en la actualidad sigan apareciendo alarmas a nivel mundial, como la ocurrida en el año 2016 por el virus Zika. Los estudios continuados son imprescindibles para ayudarnos a conocer la etiología de las múltiples malformaciones existentes y desarrollar una posible intervención focalizada en su prevención.

El diagnóstico prenatal de los defectos congénitos supone un gran reto obstétrico. La precisión en el diagnóstico ayuda a la toma de decisiones de manera precoz, como puede ser la continuación o interrupción del embarazo en aquellos casos de defectos congénitos graves, el tratamiento intra- o extrauterino o la futura preparación del equipo neonatal y programación, si es necesario, del momento idóneo del parto. En las últimas décadas se han desarrollado importantes avances en el diagnóstico prenatal con mejoría en la calidad y esperanza de vida de estos pacientes, debido a una intervención sanitaria temprana y correctamente dirigida y basada en la prevención.

Los métodos de diagnóstico son cada vez más precisos. La ecografía es la principal herramienta para el diagnóstico prenatal, realizándose en España a toda mujer embarazada, según un calendario determinado. Permite una aproximación anatómica tanto interna como externa para el diagnóstico de malformaciones mayores, así como de algunas malformaciones menores. A su vez, con la ayuda de una serie de marcadores ecográficos, facilita una aproximación diagnóstica de ciertos síndromes o cromosomopatías. La confirmación a estos hallazgos puede requerir posteriormente de la ayuda de análisis genéticos, invasivos o no, o de la realización de pruebas de imagen como la resonancia magnética nuclear intraútero para aquellas malformaciones estructurales complejas.

Un defecto congénito puede suponer un defecto aislado o implicar una alteración del desarrollo embrionario más compleja, con afectación de otros aparatos en cuadros polimalformativos. Es por esto por lo que no basta con realizar un diagnóstico morfológico de la malformación, sino que se deben conocer y especificar las consecuencias funcionales de la misma, las lesiones residuales y el impacto neurológico a largo plazo, así como las relaciones fisiopatológicas entre órganos.

En la actualidad el diagnóstico prenatal se considera un derecho de la población y debe estar acompañado de la información más completa y precisa posible a los progenitores antes de tomar decisiones. Los estudios epidemiológicos suponen para

los profesionales una fuente de información esencial para desarrollar esta labor de asesoramiento genético, así como para definir estrategias concretas de prevención y atención de las diferentes patologías.

2.1. Definiciones ⁽⁸⁾

- Malformación: defecto morfológico de un órgano o parte de un órgano que resulta de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal.
- Disrupción: alteración morfológica de un órgano, parte de un órgano o, más a menudo, de una región más extensa como consecuencia de un fallo extrínseco en un proceso del desarrollo originariamente normal.
- Deformidad: forma, configuración o posición anormal de una parte del cuerpo originada por factores mecánicos (no disruptivos) endógenos o, más a menudo, exógenos.
- Displasia: organización anormal celular en un determinado tejido con los trastornos morfológicos consiguientes.
- Síndrome: anomalías múltiples con relaciones patogenéticas entre sí y etiopatogenia única conocida.
- Secuencia: anomalías que ocurrieron de forma secuencial como resultado de un daño inicial.
- Asociación: anomalías que suelen presentarse juntas, pero no parecen tener una etiología común.

2.2. Concepto

El término de defecto congénito queda definido por la OMS como “anomalía estructural o funcional, como los trastornos metabólicos, que ocurren durante la vida

intrauterina y se detectan durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida”.

Una anomalía congénita es una alteración anatómica o estructural que está presente en el nacimiento. La expresión de “defecto congénito” o “trastorno congénito” se consideran sinónimas y ambas se pueden utilizar indistintamente ⁽⁹⁾.

La definición de estos conceptos ha ido evolucionando a lo largo de un periodo relativamente corto de tiempo, de forma paralela al avance del conocimiento derivado de la publicación de sucesivos trabajos. En nuestro estudio se manejan como referencia las definiciones y conceptos establecidos por EUROCAT (The European Registration of Congenital Anomalies) y ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), ya que el objetivo del mismo es precisamente comparar nuestros resultados con dichos trabajos de referencia a nivel europeo y nacional, respectivamente.

La mayoría de los defectos congénitos encuadran dentro de la definición de “enfermedades raras”, entendiéndose como tales aquellas que afectan a menos de una persona por cada 2.000 individuos, según la definición europea, o 1 de cada 1.250 individuos según la definición de los Estados Unidos ⁽¹⁰⁾. La baja frecuencia de estas anomalías es uno de los factores que determina que muchas sean difíciles de reconocer y diagnosticar, especialmente aquellos cuadros complejos compuestos por varios defectos congénitos (síndromes).

Los defectos congénitos se pueden clasificar según sus características clínicas:

- **Malformaciones mayores**

Son aquellas anomalías que clínicamente tienen consecuencias médicas, funcionales o estéticas importantes y necesitan de atención médica obligada. En muchas ocasiones pueden precisar cirugía para su reparación o mejora estética.

La prevalencia de este tipo de malformaciones depende de la población diana y del tipo de estudio realizado. En un estudio sistemático realizado en Mainz (Alemania) entre los años 1990 y 1998 sobre 30.940 niños nacidos vivos, muertos intraútero e interrupciones del embarazo con diagnóstico físico o ecográfico se diagnosticaron malformaciones mayores en un 6,9% de los casos (2.140 pacientes) ⁽¹¹⁾.

- **Malformaciones menores**

Defectos que suponen una menor repercusión médica, estética y funcional para el paciente ⁽¹²⁾. Raramente necesitan intervención médica o quirúrgica, considerándose en ocasiones como una variante de la normalidad. Ejemplos de malformaciones menores son los apéndices auriculares, la clinodactilia o las manchas “café con leche”.

Las malformaciones menores son mucho más frecuentes que las mayores, aunque el estudio de su prevalencia es algo incierto. En el estudio de Mainz previamente comentado, se diagnosticaron malformaciones menores en 11.104 pacientes (35,8%) ⁽¹¹⁾. En otro estudio realizado por Marden y colaboradores en el que el diagnóstico se limitó al examen físico de los nacidos vivos el porcentaje de malformación menor única estuvo presente en el 14% de los casos, mientras que la asociación de dos o tres o más malformaciones menores ocurrió en un 0,8% y 0,5%, respectivamente ⁽¹³⁾. Aproximadamente el 50% de las malformaciones menores se encuentran localizadas a nivel de cabeza o cuello ⁽¹⁴⁾.

Los pacientes que presentan tres o más malformaciones menores tienen mayor riesgo de padecer un síndrome que oscila entre un 19,6-26% ^(14,15), según diferentes estudios. El riesgo de padecer un síndrome se incrementa según el número de defectos congénitos, aumentando así mismo la probabilidad de un origen genético.

Las malformaciones congénitas también pueden clasificarse según su etiología:

- **Origen genético:**
 - Cromosomopatías: una anomalía cromosómica produce la/s malformación/es.
 - Enfermedades monogénicas: afectación de un único gen. Pueden ser autosómicas dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X.
 - Enfermedades multifactoriales: resultan de la interacción de múltiples genes y factores exógenos.
- **Origen no genético:** factores ambientales, enfermedades maternas, agentes teratógenos, embarazos múltiples...

Por último, atendiendo al tipo de defecto congénito:

- **Anomalías aisladas:** alteraciones únicas que no guardan relación con otro tipo de malformación asociada ni de enfermedad genética.
- **Alteraciones cromosómicas:** se pueden dividir según la especificación del error (trisomías, monosomías, deleciones, duplicaciones, impronta) y en dependencia de la extensión o el tamaño de la afectación cromosómica.
- **Síndromes genéticos:** un síndrome es un patrón de anomalías que se repite y cuya causa es conocida. En ocasiones es complicado agrupar las malformaciones en un determinado síndrome en el momento de la detección en el recién nacido, pudiendo catalogarse posteriormente con la realización de diferentes estudios.
- **Secuencia:** parte de una malformación que suele tratarse de un defecto simple, desarrollándose a consecuencia de esta una cascada de malformaciones por afectación de otros órganos.

- **Defecto en el campo del desarrollo:** patrón de anomalías causado por la disrupción en una región del embrión que afecta a un espacio físico contiguo y limitado ⁽¹⁶⁾.
- **Asociación:** dos o más malformaciones que aparecen de forma conjunta más frecuentemente de lo esperable, sin que se conozca su causa. Por ejemplo, la asociación VATER (anomalías vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica y defectos renales).

2.3. Perspectiva histórica

En la antigüedad se creía que las malformaciones de los recién nacidos se daban como resultado de la acción de fuerzas sobrenaturales ⁽¹⁷⁾. Se creía que podía tratarse de un castigo enviado por Dios o por el demonio, como consecuencia de las guerras o de determinados pecados. A pesar de que estas creencias han ido evolucionando hasta el presente, siguen existiendo culturas en las que la religión o la superstición continúan creando un estigma que recae sobre las familias de niños nacidos con anomalías congénitas. En nuestro medio, tampoco se ha llegado todavía a una normalización completa.

A mediados del siglo XX se realizaron diversos estudios sistemáticos con el objetivo de establecer las causas de malformaciones en recién nacidos, coincidiendo en la asociación de la exposición durante el embarazo a agentes teratógenos con la presencia de las mismas. Un ejemplo de sobra conocido acaecido en la década de 1950 fue el estudio de Lenz en el que se relacionaron los defectos congénitos en extremidades con la ingesta materna del sedante talidomida. Desde los años 50-60 del siglo pasado se han producido importantes avances en el estudio de las malformaciones congénitas, gracias al desarrollo del conocimiento en ciencias básicas, genética, medicina, ingeniería médica, etc.

En la actualidad, el estudio de la patología fetal comprende el conocimiento de los estados patológicos que cursan o se originan antes de que tenga lugar el nacimiento, tratándose de un campo de conocimiento muy amplio en el que se implican múltiples especialistas. Por el momento, las causas de malformaciones congénitas pueden establecerse aproximadamente en la mitad de los casos. Los importantes avances actuales en el conocimiento, especialmente en el campo de la secuenciación genética, nos hacen suponer un futuro próximo en el que seamos capaces de reconocer, prevenir y tratar todo tipo de anomalías congénitas en fases tempranas del embarazo.

2.4. Epidemiología

La incidencia real de las anomalías congénitas es difícil de precisar, existiendo una elevada variabilidad entre estudios. Las cifras en diferentes publicaciones oscilan entre un 1,7% y un 2,6%. Aproximadamente en la mitad de los casos se describe una única malformación, mientras que la otra mitad presenta asociación de varias malformaciones.

A nivel mundial, se calcula que cada año 276.000 recién nacidos fallecen durante las primeras cuatro semanas de vida debido a anomalías congénitas. Además, suponen una causa importante de mortalidad infantil, enfermedad crónica y discapacidad ⁽¹⁸⁾.

En el año 2010 la Asamblea Mundial de Salud adoptó una resolución pidiendo a los estados miembros que fomentaran la prevención primaria de la salud de los niños con anomalías congénitas, recomendando para ello la optimización de los registros de enfermedades, la investigación básica y el desarrollo del conocimiento especializado en zonas de mayor necesidad. Se instó a mejorar la cooperación internacional en este ámbito para la mejoría de un diagnóstico etiológico que permitiera las actividades preventivas.

Causas de las muertes neonatales en 2013 a escala mundial

Fuente: Causas de mortalidad infantil 2000-2013 (OMS)

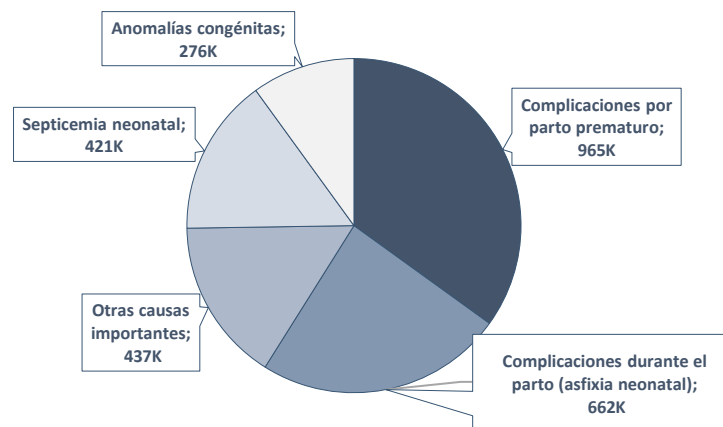


Figura 1. Causas de las muertes neonatales en 2013 a escala mundial ⁽¹⁸⁾.

Existen estudios que estiman que del 20-30% de los fallecimientos de neonatos y de un 30-50% de las muertes después del periodo neonatal se deben a malformaciones congénitas⁽¹⁹⁾. Las malformaciones estructurales más frecuentes son las cardiovasculares, seguidas de las de extremidades y osteoarticulares y en tercer lugar las urogenitales.

Un estudio realizado por Bueno remarca que la incidencia general de los defectos congénitos estructurales se estima entre el 0,5 y el 1% de la población, mientras que si se emplean los diagnósticos de alta hospitalaria como fuente del estudio esta frecuencia asciende al 2-4%. Al vigilar a estos pacientes durante varios años las cifras pueden ascender hasta el 10% ⁽²⁰⁾.

Existe una organización que registra y estandariza los datos de enfermedades congénitas a nivel europeo: The European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT). Fue fundada en el año 1979 y desde entonces actúa como una red de registro epidemiológico de las anomalías congénitas que abarca 1,7 millones de nacimientos anuales en 23 países europeos. Utiliza una base de datos con codificación

de las diferentes malformaciones congénitas mayores y menores, así como síndromes, cromosomopatías e incluso determinadas etiologías.

Por su parte en España disponemos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), creado en 1976. Desde entonces se ha realizado el seguimiento de más de 2,5 millones de nacimientos y se ha podido llevar a cabo el estudio de 38.000 niños con malformaciones congénitas. La cobertura del registro es del 21,18% del total de los nacimientos ocurridos en España. En los estudios realizados por ECEMC se observa de forma evidente un descenso en los nacimientos de niños con malformación a partir de 1986, tras el cambio de ley a mediados de 1985 que permitió la interrupción voluntaria de embarazo (IVE) por defectos fetales. De esta forma la prevalencia de niños nacidos con malformación ha ido cayendo del 2,2% en el periodo inicial, al 1,43% en los años 1986-2006 hasta el 1,17% en 2007 ⁽²¹⁾. Los estudios realizados muestran cierta variabilidad en la prevalencia de malformaciones congénitas en los niños nacidos en las distintas comunidades autónomas, probablemente achacable a las diferencias médico-legales existentes en cada una de ellas. No hay que olvidar que otros factores también pueden influir en estas diferencias, aunque sea en menor medida, como son el mejor seguimiento de los embarazos, la planificación de los mismos y el aumento de la cultura sanitaria de la población.

Se debe tener en cuenta que en los últimos años la inmigración está teniendo un considerable impacto sobre dichos estudios epidemiológicos, dado que por las diferentes condiciones socioculturales y sanitarias y por existir una distribución diferente en la frecuencia de mutaciones genéticas recesivas se registra un mayor número de defectos congénitos ⁽⁵⁾.

2.5. Etiología

La etiología de las malformaciones congénitas es diversa, pudiendo actuar factores genéticos, factores ambientales o la combinación de ambos. El 10% de los casos presenta un origen genético (anomalías cromosómicas, genes mutantes únicos, casos familiares), el 23% herencia multifactorial, el 3,2% son provocados por agentes teratógenos, el 2,5% son debidas a factores uterinos, el 0,4% están asociadas a gemelaridad y el resto son de etiología desconocida ⁽⁸⁾.

Como se describe previamente, la clasificación etiológica de las malformaciones congénitas viene definida según presenten:

- Origen genético:
 - Cromosomopatías: una afectación cromosómica produce la malformación.
 - Enfermedades monogénicas: afectación de un único gen. Pueden ser autosómicas recesivas, dominantes o ligadas al cromosoma X.
 - Enfermedades multifactoriales: resultan de la interacción de múltiples genes y factores exógenos.
- Origen no genético: factores ambientales, enfermedades maternas, agentes teratógenos, embarazos múltiples, etc.

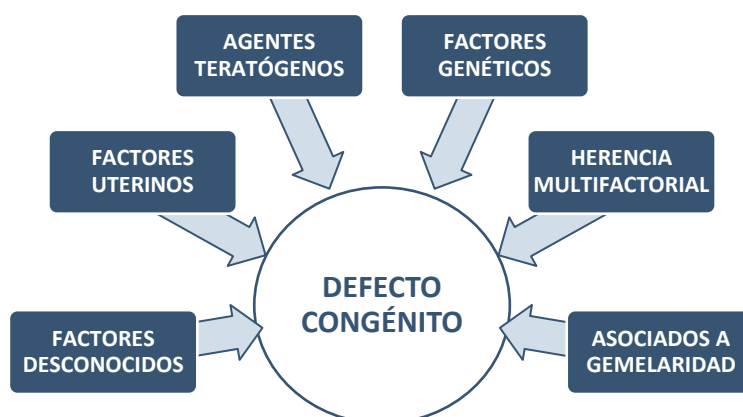


Figura 2: Etiología de los defectos congénitos.

2.5.1. Factores genéticos

Las alteraciones genéticas son origen de defectos congénitos. De esta forma, la presencia de una malformación congénita incrementa la posibilidad de que el origen sea una cromosomopatía u otro tipo de alteración genética asociada ⁽²²⁾. La probabilidad de una alteración cromosómica dependerá del tipo, número y la combinación de malformaciones identificadas ⁽²³⁾.

Aproximadamente un 50% de los abortos espontáneos presentan una alteración cromosómica (en menores de 20 semanas de gestación), que a su vez aparecen en un 6-13% de los fetos muertos (mayor de 20 semanas de gestación) ⁽²⁴⁾.

La consanguinidad aumenta la prevalencia de anomalías genéticas, así como el riesgo de muerte neonatal e infantil y la incidencia de discapacidad intelectual. Determinados defectos congénitos tienen mayor incidencia según sexo o etnia. Por ejemplo, la polidactilia es más común en afroamericanos (1%) que en caucásicos (aproximadamente en un 0,1%), mientras que los defectos del tubo neural son más frecuentes en caucásicos que en afroamericanos. La estenosis hipertrófica de píloro y la fisura palatina son más frecuentes en hombres que en mujeres ⁽²⁵⁾.

El riesgo estimado de recurrencia de cada enfermedad dependerá de los diferentes grupos de enfermedades genéticas. La mayoría de estas alteraciones son multifactoriales, dependiendo de la carga y transmisión genética, como de otros agentes externos.

Las cromosomopatías se deben a un cambio en el número de cromosomas o al cambio en la estructura de estos (deleciones, microdeleciones, duplicaciones, translocaciones e inversiones). En pacientes con malformaciones congénitas, alteraciones en el crecimiento o discapacidad intelectual se encuentran con frecuencia alteraciones en

los cromosomas; sin embargo, es frecuente que alteraciones citogenéticas no tengan correlación clínica posterior⁽²⁶⁾.

Dependiendo del tipo de herencia genética, se definen:

- Herencia mendeliana (monogénica): la transmisión de la enfermedad sigue un patrón específico, lo que permite una cuantificación fiable del riesgo de presentación de la misma para la descendencia. Puede tratarse de una herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al X.
- Herencia multifactorial (poligénica): la presentación de la enfermedad depende de múltiples factores como pueden ser los ambientales, el sexo, la edad o el estilo de vida. A nivel genético, el individuo presenta una predisposición o susceptibilidad para su padecimiento.
- Herencia con anticipación genética: aquella en la que la patología en cada descendiente se manifiesta más temprano en edad y con mayor gravedad que en generaciones anteriores.
- Mutaciones de novo (aisladas): aquellas alteraciones genéticas que aparecen en el genoma sin que ninguno de los progenitores las presentara.

En nuestro medio es cada vez más importante realizar un correcto asesoramiento genético, siendo primordial en aquellos casos de progenitores que ya han tenido un embarazo afectado por una enfermedad genética y valoran la posibilidad de un nuevo embarazo. El asesoramiento genético adecuado de una enfermedad debe ofrecer información acerca de⁽²⁷⁾:

- Diagnóstico, pronóstico y tratamiento (si existe).
- Modo de herencia y probabilidad de transmisión y de recurrencia.
- Alternativas disponibles para hacer frente al riesgo de recurrencia.
- Elección de una actuación individualizada en dependencia de los deseos particulares de cada familia y actuar según la decisión adoptada.

- Seguimiento a largo plazo, de forma multidisciplinar si así lo precisa la patología.

2.5.2. Estado nutricional y enfermedades maternas

La afectación fetal puede verse influida tanto por estados carenciales nutricionales como por exceso de determinados elementos. Un ejemplo de sobra conocido es el déficit de ácido fólico en embarazadas, habiéndose demostrado una relación estrecha con la aparición de malformaciones fetales. Hace más de 25 años que la revista científica *The Lancet* publicó un estudio randomizado a doble ciego realizado en 33 centros de 7 países, tras el que se instauró la recomendación de suplementar el ácido fólico antes del embarazo para prevenir defectos en el tubo neural (anencefalia, espina bífida y encefalocele) ⁽²⁸⁾.

La exposición a agentes infecciosos durante el embarazo también puede acarrear un gran abanico de problemas en el feto y en el neonato: malformaciones congénitas, infecciones congénitas, diferente grado de discapacidad e incluso la muerte. Los agentes infecciosos conocidos por ser tóxicos para el embrión o el feto son: toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes y VIH (las llamadas TORCH en sus siglas en inglés), así como varicela, parvovirus B19, enterovirus, treponema o el virus del Zika.

Las infecciones maternas son una causa importante de anomalías congénitas, existiendo una importante variabilidad tanto en incidencia como en agentes etiológicos en dependencia del medio, teniendo poca trascendencia clínica en el nuestro, al menos en los estudios neonatales. En países o zonas de bajos recursos son más frecuente las infecciones congénitas por sífilis o rubéola, mientras que en los países con mayor capacidad económica se aprecia una mayor incidencia proporcional de afectación fetal por toxoplasma y citomegalovirus.

Existen una serie de signos ecográficos inespecíficos que pueden orientar sobre la etiología infecciosa, como son ⁽²⁵⁾:

- Microcefalia.
- Calcificaciones hepáticas o cerebrales.
- Restricción del crecimiento intrauterino.
- Hepatoesplenomegalia.
- Malformaciones cardíacas, hipoplasia de extremidades, hidrocefalia.
- Hidrops fetal.

La última alarma a nivel mundial fue la ocurrida con el virus Zika en Colombia en el año 2016. La revista *New England Journal of Medicine* describía con alto rigor de evidencia científica la relación entre la infección materna por este virus y las malformaciones del desarrollo del sistema nervioso central. Se creó por este motivo una campaña de prevención de las picaduras del mosquito transmisor dirigida a mujeres embarazadas en zonas de alta prevalencia de virus Zika ⁽²⁹⁾. El contagio puede producirse tanto por la picadura del insecto infectado como por contacto sexual con una persona infectada. El mayor riesgo para el feto ocurre en el primer y segundo trimestre, aunque también se han descrito alteraciones neurológicas en fetos de mujeres que tuvieron contacto con el virus en el tercer trimestre de embarazo ⁽³⁰⁾. La afectación fetal se caracteriza por microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, disminución del volumen cerebral, atrofia cerebral, hipoplasia cerebelosa, artrogriposis, afectación ocular, hipoacusia y afectación neurológica variada como hiper- o hipotonía, convulsiones o espasticidad ⁽³¹⁾. El diagnóstico se realiza mediante amniocentesis, al objetivarse positividad de la PCR para virus Zika en líquido amniótico.

Además de factores nutricionales y de los agentes infecciosos, otras enfermedades maternas como la diabetes mellitus insulino-dependiente pueden afectar al desarrollo

fetal. Algunas enfermedades autoinmunes, la obesidad o la fenilcetonuria maternas también se han visto relacionadas con mayor incidencia de malformaciones fetales.

Así mismo, el crecimiento fetal puede verse afectado por gestaciones múltiples, presentando mayor riesgo de malformaciones congénitas, especialmente en embarazos monocigotos. Se pueden clasificar según la etiología de la malformación⁽³²⁾.

- Malformaciones tempranas o malformaciones secuenciales: incluyen los siameses por falta de separación de ambos embriones por la procedencia de un único cigoto.
- Anomalías debidas a afectación placentaria: con anastomosis vasculares en aquellos fetos que comparten placenta.
- Deformaciones debidas al crecimiento uterino: ocurren tanto en embarazos mono- como dicigóticos.

Los embarazos múltiples monocigóticos presentan mayor incidencia de anencefalia, holoprosencefalia, extrofia vesical, asociación VATER (asociación de malformaciones que incluyen afectación vertebral, anal, cardíaca, traqueoesofágica, renal y defectos en extremidades), siringomielia, teratoma sacrocoxígeo y gemelos siameses⁽³³⁾.

2.5.3. Factores exógenos

Son aquellos que vienen determinados por la interacción del individuo (en este caso la madre) con el entorno. Los teratógenos son aquellos agentes que pueden inducir o aumentar la incidencia de malformaciones congénitas cuando se administran o actúan durante la organogénesis. Aproximadamente del 4 al 6% de los defectos congénitos en los fetos son debidos a la exposición de agentes ambientales maternos, incluyendo enfermedades maternas⁽³⁴⁾.

El periodo gestacional más sensible ante los agentes teratógenos se extiende entre la tercera y la octava semana de edad postfecundación, ya que se trata de la etapa en la que se están formando la mayoría de los órganos y sistemas⁽³⁵⁾.

Los agentes teratógenos pueden inducir la muerte celular (por ejemplo, la radiación), bloquear procesos metabólicos y alterar el crecimiento celular y la proliferación, migración y apoptosis (como ocurre en el síndrome alcohólico fetal) o bloquear interacciones celulares o entre tejidos.

De esta forma la exposición materna a determinados agentes como pueden ser plaguicidas, radiación, productos químicos, algunos fármacos, alcohol, tabaco u otras drogas pueden aumentar el riesgo de anomalías fetales. La afectación suele ser dosis-dependiente, sin presentar efecto teratógeno por debajo de una dosis de exposición determinada. En dependencia del tipo de agente teratógeno puede ser más dañina una dosis alta dada en una exposición única que esa misma dosis repartida en varias exposiciones, o viceversa.

Es conocida la relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de malformaciones fetales. Se desconoce con exactitud la dosis mínima ingerida para que exista una afectación del feto, siendo muy probablemente esta cifra variable entre mujeres e incluso entre embarazos, por lo que las recomendaciones son estrictas, aconsejando una abstinencia completa durante la concepción y el embarazo. Sí se conoce que es más dañina para el feto la ingesta puntual de una elevada cantidad de alcohol que la toma de cantidades menores durante varios días⁽²⁵⁾. El alcoholismo puede provocar síndromes genéticos con elevada afectación clínica, como se trata de la fetopatía alcohólica. En países desarrollados se están implementando programas de desintoxicación para embarazadas y tratamientos específicos para evitar el consumo de alcohol durante el embarazo⁽³⁶⁾.

La toxicidad producida por el humo del tabaco y su consumo provoca retraso del crecimiento fetal por afectación placentaria. Así mismo, se asocia con mayor incidencia de deficiencias en extremidades, al parecer producidas por el efecto vasoactivo de los componentes de los cigarrillos en niveles sanguíneos⁽³⁷⁾.

La exposición materna a drogas, incluidas las prescritas por enfermedad, puede causar efectos adversos en el feto. Es complicado conocer con exactitud que partícula es teratogena en cada tipo de preparado, aunque se han dado importantes avances focalizados en la prevención de anomalías congénitas por fármacos. Existen registros de fármacos a evitar durante el embarazo; en muchas ocasiones se deben modificar tratamientos crónicos en mujeres embarazadas incluso antes de la concepción. Algunos de los fármacos con potencial teratogénico conocido son: antiepilépticos, agentes antineoplásicos, antagonistas del ácido fólico o antidepresivos.

De esta forma, los fármacos se clasifican en categorías según el riesgo teratogénico. Las categorías van desde la "A", donde los estudios realizados no han demostrado riesgo para el feto y la posibilidad de teratogénesis parece remota, pasando por categorías "B", "C", "D" hasta la "X", donde los estudios han demostrado anomalías fetales y existe evidencia de riesgo teratogénico basado en experiencia humana, quedando estos fármacos contraindicados durante o antes del embarazo. En la tabla 1 se muestran los medicamentos con alto riesgo teratogénico en humanos y en la tabla 2 se detallan otros fármacos con riesgo potencial de producir afectación embrio-fetal y en recién nacidos.

Medicamentos con alto riesgo teratogénico en humanos

FÁRMACOS	EFFECTOS
Vitamina A y congéneres (ácido retinoico, estretinato e isotretinol)	Microcefalia, microftalmia, hidrocefalia, DTN, agenesia del vermis cerebeloso, CC.
Aminopterina y Metrotexato	Defectos esqueléticos y de extremidades, hipoplasia de huesos craneales, dismorfia facial característica, micrognatia.
Hidantoína o Fenitoína	Hipoplasia medio-facial, sinofris, CC, anomalías genitales, labio leporino, RM.
Trimetadiona y Parametadiona	Hipoplasia medio-facial, cejas en V, CC, malformaciones urogenitales, RM.
Dietiletibestrol	Malignización testicular en fetos masculinos, virilización de fetos femeninos, quistes testiculares, hipospadias.
Warfarina	Microcefalia, hipoplasia medio-facial, epífisis punteadas, hipoplasia de uñas y falanges.
Aminoglucósidos	Sordera de percepción.
Andrógenos y progestágenos	Virilización del feto femenino, quistes testiculares, hipospadias.
Litio	CC (anomalía de Ebstein).
Tetraciclina	Hipoplasia de esmalte dental, disminución del índice de crecimiento óseo lineal.
Antitiroideos	Defectos esqueléticos y de extremidades, hipotiroidismo, RM.
Antidepresivos tricíclicos	Defectos reductivos de miembros.
Ansiolíticos	LL y/o paladar hendido (PH), hipotonía, síndrome de abstinencia neonatal.
Danazol	Efecto androgénico sobre el feto femenino.
Barbitúricos	CC, fisura palatina, defectos reductivos de extremidades.
Corticoesteroides	PH, CC, insuficiencia adrenocortical.
Anfetaminas	PH, CC, defectos reductivos de miembros.
Clomifeno	DTN, embarazos múltiples.
Indometacina	Cierre precoz del ductus arterioso, hipertensión pulmonar.
Amiodarona	Bradicardia fetal, disfunción tiroidea.

Tabla 1: Fármacos considerados altamente teratogénicos para el feto humano⁽³⁸⁾.

Fármacos con riesgo potencial de producir afectación embrio-fetal y en recién nacidos	
Sulfamidas	Kernictero.
Codeína	Síndrome de abstinencia neonatal, depresión respiratoria.
Cloranfenicol	Síndrome del niño gris (alteraciones de la succión y respiración, vómitos, distensión abdominal y color grisáceo).
Diuréticos tiacídicos	Trombocitopenia.
Dipiridona	Agranulocitosis (evitar su uso en primer y tercer trimestre).
Ácido acetil salicílico (ASA)	Cierre precoz del ductus arterioso, hemorragia antenatal (evitar su uso en tercer trimestre).
Cloroquina	Coriorretinitis, sordera.
Nifedipino	Alteraciones esqueléticas y de extremidades.
Altas dosis de vitamina E	Hidrocefalia, PH.
Opiáceos (elixir paregórico)	Depresión respiratoria.
Fenotiacidas	Hipertonicidad, agitación.
Nitrofurantoína	Predisposición a anemia hemolítica en el tercer trimestre.
Reserpina	Depresión respiratoria.
Metronidazol	Mutagénico en bacterias y carcinogénico en roedores.
Metildopa	Microcefalia.
Clorpromacina	Alteraciones de los reflejos, efectos extrapiramidales.
Captopril	Microcefalia, hipoplasia de huesos craneales, artrogriposis.
Carbamazepina	CC, alteraciones musculoesqueléticas.
Aminofilina	Taquicardia, agitación, irritabilidad.
Tiabendazol	Hepatotoxicidad neonatal (evitar su uso en tercer trimestre).
Antilipemiantes del grupo de las estatinas	Tanto el colesterol como otros productos de su biosíntesis son componentes esenciales en el desarrollo embrio-fetal, por consiguiente, los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, están contraindicados en el embarazo.

Tabla 2: Fármacos considerados teratógenos para el feto humano ⁽³⁸⁾.

La interacción entre diferentes drogas o productos teratógenos pueden tener efectos sinérgicos o por el contrario podría presentar un factor protector contra los efectos teratógenos. El embrión será más vulnerable contra los agentes teratógenos en fase de organogénesis, que ocurre desde la concepción hasta la semana 10 de embarazo (8ª semana postconcepción)⁽²⁵⁾.

Algunos agentes físicos como pueden ser el calor (uso de sauna de manera continuada o fiebre) o la radiación se ha relacionado con malformaciones fetales. La elevación de 1,5°C de la temperatura corporal en el primer trimestre de embarazo durante 24 horas se ha relacionado con un aumento de la incidencia del riesgo de defectos del tubo neural⁽³⁹⁾. Un triste ejemplo histórico de malformaciones secundarias a la radiación fue el ocurrido en Hiroshima (Japón), tras la inmensa exposición derivada de la bomba nuclear que EE.UU. arrojó sobre la ciudad. Numerosos estudios han demostrado la relación causa-efecto de estos agentes teratógenos externos⁽⁴⁰⁾.

El trabajo materno también puede condicionar una mayor incidencia de malformaciones congénitas, como por ejemplo trabajar en minas, fundiciones, o empresas con manejo inadecuado de productos químicos.

Se debe tener en cuenta que existe una susceptibilidad o resistencia genética, tanto materna como fetal, a los diferentes agentes teratógenos. Un ejemplo simplificado ocurre en los fetos con defectos del tubo neural: aquellos individuos que presenten una mutación en el gen MTHFR, presentarán un incremento del riesgo de anomalías estructurales en el mismo, siendo más sensibles a factores exógenos. En este caso la aparición de la enfermedad dependerá de la combinación de la mayor susceptibilidad dada por el defecto en el feto del gen MTHFR y de la inadecuada ingesta de ácido fólico materno en la dieta⁽⁴¹⁾.

2.5.4. Factores socioeconómicos y demográficos

Los defectos congénitos son más frecuentes en familias y países de ingresos bajos, pudiendo tratarse de un factor indirecto del nivel económico. Se calcula que un 94% de las anomalías congénitas graves se producen en países en vías de desarrollo; esto puede deberse a la mayor presencia de carencias nutricionales, a la mayor exposición a infecciones, alcohol y tabaco, o a la combinación de todas ellas ⁽¹⁸⁾.

Una mayor edad de los progenitores aumenta la incidencia de cromosomopatías aneuploides (alteración del número de cromosomas) y el número de mutaciones de novo que condicionan la aparición de enfermedades autosómicas dominantes, como pueden ser la acondroplasia o la neurofibromatosis tipo 1 ⁽⁴²⁾. La consanguinidad incrementa la incidencia de enfermedades autosómicas recesivas.

Así mismo, la incidencia de defectos congénitos puede verse afectada por la etnia de los progenitores. Determinadas enfermedades encuentran un incremento de prevalencia según los grupos étnicos como es el caso de la polidactilia, que es más frecuente en africanos, con una prevalencia del 1,3% en dicha población ⁽⁴³⁾.

2.6. Diagnóstico

El diagnóstico prenatal se define como el conjunto de acciones clínicas que tienen como objetivo identificar antes del parto cualquier anomalía congénita. Permite proporcionar a los progenitores una valiosa información, así como instaurar en determinados casos un tratamiento precoz. Se trata de un campo complejo, requiriendo en ocasiones un enfoque multidisciplinar.

La detección prenatal de patología fetal incluye tres pasos establecidos:

1. Identificar y estimar el riesgo individualizado según los antecedentes familiares y personales mediante historia clínica dirigida. Esto se debería iniciar en la consulta preconcepcional ofertada por los servicios de la Atención en la Salud Sexual y Reproductiva, donde se realizan actividades de prevención y promoción de la salud que tienen como finalidad identificar y modificar los riesgos biomédicos, conductuales y sociales, tanto maternos como paternos, antes de la concepción, con el fin de incrementar las posibilidades de un resultado perinatal favorable⁽⁴⁴⁾. Igual de importante es el diagnóstico genético preimplantacional en aquellas familias con antecedentes de defectos congénitos de origen genético.
2. Diseñar y aplicar los programas de cribado poblacional que estén dirigidos a todas las gestantes. Estos programas están basados en análisis bioquímicos y serológicos y controles ecográficos durante la gestación. Su objetivo es la identificación de los fetos que presentan alguna malformación o riesgo de presentar un defecto determinado.
3. Pruebas diagnósticas específicas: indicadas cuando existe cierto valor de riesgo o sospecha de anomalía. Las pruebas que pueden realizarse son ecocardiografía, neurosonografía, resonancia magnética, biopsia corial, amniocentesis u obtención de sangre fetal, según sea la sospecha diagnóstica.

Con todo ello se pretende identificar aquellos embarazos con riesgo de presentar anomalías congénitas a través de una serie de marcadores, como son:

- Marcadores clínicos
 - Edad materna superior a 35 años.
 - Abortos de repetición.
 - Antecedentes familiares de enfermedad hereditaria.
 - Consanguinidad.

- Exposición a factores exógenos.
- Riesgo poblacional específico (etnia, origen geográfico, etc.).
- Marcadores bioquímicos
 - Cribado del primer trimestre (hCG libre y PAPP-A).
 - Cuádruple cribado (AFP, hCG, inhibina A y nE3).
 - Test integrado (ambos).
- Marcadores ecográficos
 - Del primer trimestre: medición de la translucencia nucal, presencia de hueso nasal, regurgitación tricuspídea o flujo reverso de la onda A del ductus venoso.
 - Del segundo trimestre: entre otros, nueva medición de la translucencia nucal, detección de higroma quístico, presencia de ventriculomegalia, presencia de quistes coroideos, hiperecogenicidad intestinal, presencia de ectasia renal, medición de circunferencia abdominal para valoración de retraso de crecimiento intrauterino ⁽⁴⁵⁾, medición de fémur y húmero, valoración de posibilidad de arteria subclavia derecha aberrante, etc.

Una vez obtenidos los datos, el cálculo del riesgo requiere un programa informático que integre los datos de edad materna, marcadores ecográficos y bioquímicos para calcular un índice de riesgo garantizando altas tasas de detección y bajas de falsos positivos ⁽⁴⁶⁾.

- Diagnóstico ecográfico

La ecografía prenatal es una técnica diagnóstica que utiliza ondas de ultrasonido que se reflejan de una forma determinada en los diferentes tejidos del feto, creando de esta forma una imagen bi- o tridimensional del mismo a tiempo real.

Se trata de la principal herramienta de la que disponemos para el diagnóstico prenatal de malformaciones, siendo a su vez el instrumento que mayor conocimiento de la

fisiología y patología fetal nos ha reportado. Hace posible la exploración, el estudio de comportamiento y el acceso al medio interno del feto de una manera inocua. Permite la valoración de la viabilidad, edad gestacional y fecha probable de parto (con mayor exactitud), localización placentaria y control de crecimiento, además del diagnóstico de anomalías estructurales que podrían pasar desapercibidas hasta el momento del parto⁽⁴⁷⁾.

Esta técnica ha presentado una evolución muy rápida en los últimos años gracias al progreso tecnológico de los aparatos, al coste relativamente bajo de la realización de la prueba y a su inocuidad. Actualmente es la forma más fiable y segura de examinar el embrión o el feto y de realizar el control de la gestación, siendo un examen indispensable en todos los embarazos.

Para realizar el estudio en las primeras semanas de gestación se realiza la prueba por vía transvaginal, mientras que conforme avanza el embarazo se realiza vía abdominal. La ecografía bidimensional con el doppler-color (Figura 3) es una técnica muy extendida que permite visualizar el flujo sanguíneo del feto (arterias uterinas, arterias umbilicales, cavidades cardiacas, arterias cerebrales...). Últimamente se incluye la posibilidad de ampliar los estudios con ecografía en 3D y 4D (incluyendo el movimiento en tiempo real) para visualización de determinadas malformaciones estructurales.

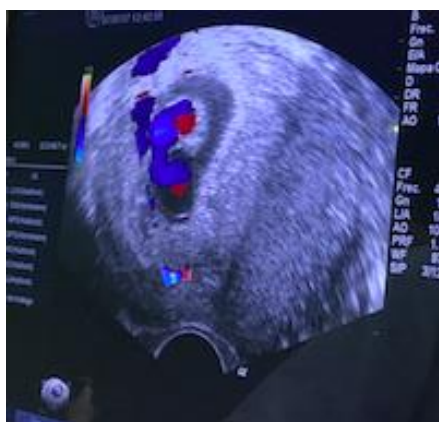


Figura 3. Doppler-color en semana 10 de gestación.

En nuestro medio, el protocolo de atención médica durante la gestación incluye la realización de tres ecografías (tabla 3) en tres momentos diferentes de edad gestacional y por ello con diferentes objetivos:

Modalidad y edad gestacional	Objetivos
Ecografía del 1er trimestre 12 semanas (entre 11 y 14 semanas)	Identificar el número de embriones. Diagnóstico de cigosidad y amniosidad en caso de gestación múltiple. Identificación del latido cardíaco embrionario. Estimación de la edad de gestación. Detección y medida de la translucencia nucal (marcador de cromosomopatía fetal). Observación de la morfología embrionaria. Identificación de la existencia de patología uterina y/o anexial.
Ecografía del 2º trimestre 20 semanas (entre 18 y 22 semanas)	Diagnóstico de anomalías estructurales. Determinación de marcadores de cromosomopatías. Incluir los objetivos de la ecografía anterior, si no se han incluido.
Ecografía del 3er trimestre 32 semanas (entre 32 y 36 semanas)	Identificación de la vitalidad y estáticas fetales. Estimación del crecimiento fetal. Diagnóstico de anomalías de localización placentaria. Diagnóstico de anomalías de volumen de líquido amniótico. Estudio de flujo feto-placentario en casos indicados.

Tabla 3. Objetivos de las exploraciones ecográficas ⁽⁴⁸⁾.

- La ecografía de primer trimestre se realiza entre la semana 11 y 13 de gestación (Figura 4). Sus objetivos son: determinar el número de fetos, la corionicidad y amnionicidad, confirmar la viabilidad fetal, establecer la edad gestacional, la evaluación de marcadores de anomalía cromosómica, comprobar el desarrollo normal de determinados órganos, detectar anomalías fetales, placentarias y del cordón umbilical y medir la longitud cervical como potencial predictor de parto ⁽⁴⁹⁾. Esta ecografía es capaz de detectar anomalías del desarrollo de inicio precoz como la acrania, holoprosencefalia, encefalocele, higromas, megavejiga, onfalocele, así como determinadas cardiopatías y síndromes. Los hallazgos ecográficos (presencia o ausencia de hueso nasal), las mediciones ecográficas (como puede ser la

translucencia nuchal), junto con los resultados analíticos, permiten en la actualidad detectar ya en el primer trimestre hasta el 90% de los Síndrome de Down u otras cromosomopatías aneuploides⁽⁴⁷⁾ con una tasa del 5% de falsos positivos.



Figura 4. Ecografía de primer trimestre: 13 SG.

- La ecografía del segundo trimestre se realiza en la semana 20-22 de gestación (Figura 5). Sus objetivos son determinar el crecimiento fetal, comprobar el desarrollo normal de los diferentes órganos y detectar las anomalías anatómicas fetales, placentarias o de la cantidad de líquido amniótico.

Se debe realizar un estudio anatómico fetal exhaustivo diferenciado por regiones anatómicas: cráneo, con medición de los ventrículos laterales, diámetro cerebeloso y de cisterna magna y evaluación de la disposición de los plexos coroideos; cara y cuello, con identificación de órbitas, globos oculares y estimación de las distancias orbitarias, labios, nariz y perfil; tórax, comprobando la integridad del contorno y ecogenicidad pulmonar; corazón, con estimación del tamaño cardíaco, análisis de las cuatro cámaras,

estructura y funcionamiento cardiaco; abdomen, con identificación de la cámara gástrica, hígado e inserción del cordón umbilical; nefrourológico, para valoración del parénquima renal y del diámetro de la pelvis renal; genitales externos, definición de sus características; identificación de las cuatro extremidades, comprobando movilidad y orientación; columna vertebral, para valoración de la integridad de los diferentes segmentos vertebrales en los tres planos. Así mismo se debe de evaluar las características de la placenta, del cordón umbilical y la cantidad de líquido amniótico.

La mejoría de la sensibilidad de las ecografías del segundo trimestre es uno de los principales puntos de estudio y motiva numerosas publicaciones. En el hospital de Valme (Sevilla) se desarrolló con éxito un programa de cribado prenatal de cardiopatías congénitas que se aplicó a más del 90% de las gestantes en una población de bajo riesgo, a través de la implementación del protocolo diagnóstico ecográfico. Obtuvieron un resultado de diagnóstico prenatal de cardiopatía congénita en general del 42,8% y de cardiopatía congénita mayor del 90,4%, con una especificidad del 99,9% y una mejora de la calidad asistencial al recién nacido afecto⁽⁵⁰⁾.



Figura 5. Ecografía de segundo trimestre: 20 SG.

- La ecografía del tercer trimestre se realiza entre la semana 32 y la 36. Sus objetivos principales son la identificación de la vitalidad y estáticas fetales, la comprobación de la posición fetal y estimación del crecimiento del mismo. Se emplea a su vez para el diagnóstico de anomalías de localización placentaria y de volumen de líquido amniótico.

Los **marcadores ecográficos de cromosomopatías** son alteraciones ecográficas que no pueden ser calificadas de patológicas, pero que constituyen signos de alerta que hacen recomendable descartar una alteración cromosómica en el feto. Existen marcadores más específicos, denominados mayores, cuya presencia aislada supone una elevada probabilidad de aneuploidía. Algunos ejemplos de marcadores mayores son la translucencia nucal o la ventriculomegalia. Los marcadores menores son hallazgos ecográficos no específicos, en ocasiones transitorios, que pueden aparecer en fetos normales y que no son patológicos en sí mismos, aunque la asociación de varios de ellos aumenta el riesgo. Algunos ejemplos: discordancia leve del tamaño de las cámaras cardíacas, cantidad de líquido amniótico o tamaño renal límite⁽⁵¹⁾.

Puede ocurrir que algunas de las malformaciones diagnosticadas prenatalmente no presenten confirmación postnatal, ni de forma inmediata ni en seguimientos posteriores. Esto supone una sobrestimación diagnóstica, no frecuente pero más habitual en patología cardíaca, renal o digestiva⁽⁵²⁾.

La ecografía en 3D y 4D (3D en tiempo real) (Figura 6) es conocida a nivel popular porque permite a los progenitores hacerse una idea del rostro del bebé, así como verlo en movimiento a tiempo real. A nivel diagnóstico proporciona al ecografista una información relevante en el caso de sospecha de malformaciones faciales, en la evaluación de los defectos del tubo neural y en malformaciones esqueléticas. Así mismo, cabe reseñar su utilidad clínica

para el diagnóstico de malformaciones cardíacas y alteraciones del sistema nervioso central⁽⁵³⁾.

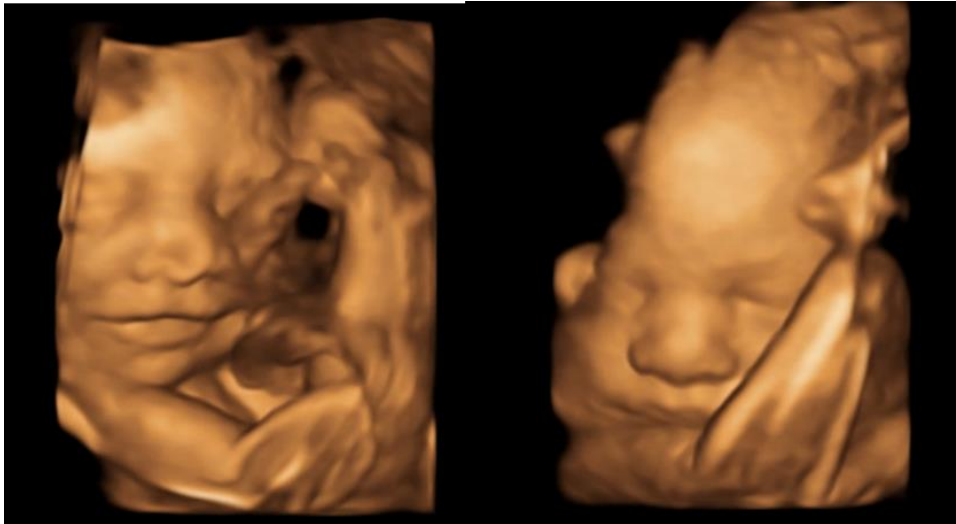


Figura 6. Imágenes faciales ecográficas en 3D del tercer trimestre.

Diagnóstico genético

Indicado cuando existe un riesgo alto de presencia de anomalía congénita, alteración cromosómica o enfermedad genética, estimado mediante técnicas estadísticas que valoran los marcadores clínicos, analíticos y ecográficos previamente expuestos.

Actualmente se divide las pacientes en tres grupos de riesgo según el cribado combinado del primer trimestre: alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo⁽⁵⁴⁾. Esta clasificación permite ofrecer el estudio genético idóneo según el riesgo individual obtenido. A las pacientes con riesgo intermedio, en nuestro medio 1/1000 (aproximadamente el 20% de las gestantes), puede llevarse a cabo el estudio mediante analítica sanguínea para realización del test fetal no invasivo detectando así el 98% de las trisomías del 13, 18 y 21⁽⁵⁵⁾. La realización de una técnica invasiva suele recomendarse cuando el riesgo estimado de malformación congénita es superior a

1/200 o 1/100 requerido de una muestra fetal, que se obtiene por células fetales del líquido amniótico o de las vellosidades coriales de la placenta.

Las técnicas genéticas empleadas se pueden agrupar en dos grandes grupos:

- Estudio de los cromosomas (citogenética): permite estudiar las alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas. Existen varios tipos, siendo el análisis cromosómico o cariotipo la técnica más completa, aunque con la desventaja de que requiere de varias semanas para la obtención de resultados. Habitualmente se realiza de inicio una hibridación *in situ* con fluoresceína (FISH) para el diagnóstico de aneuploidías comunes; si esta prueba ofrece un resultado normal se puede llevar a cabo el cariotipo y microarrays para detectar pequeños defectos cromosómicos (de 10 a 100 kb) ⁽²²⁾.
- Estudio de los genes (genética molecular): permite la secuenciación de un determinado gen que se encuentra ligado a la afectación encontrada. También pueden aplicarse como cribado antes del embarazo, cuando existe un riesgo frente a determinadas enfermedades genéticas, como son la fibrosis quística o el síndrome X frágil.

Diagnóstico postnatal

En ocasiones no se puede llevar a cabo un diagnóstico prenatal de malformación o se desconoce la etiología de la misma. En el diagnóstico postnatal es esencial llevar a cabo una completa exploración física, tanto por parte de pediatras como de genetistas. En ocasiones el diagnóstico puede darse desde el nacimiento, sea mediante la exploración física inicial o asociando otros estudios dirigidos según los hallazgos. Otras veces, en cambio, la sospecha clínica viene dada por la evolución de la enfermedad, no pudiendo darse un diagnóstico preciso hasta tiempo después.

La exploración física debe realizarse de forma completa y sistemática, por aparatos, llevando a cabo mediciones. Si existe una sospecha diagnóstica y se requieren, se

solicitan estudios complementarios dirigidos, sean pruebas analíticas, de imagen o estudios genéticos.

2.7. Principales patologías a estudio

Las malformaciones congénitas afectan a un 2-3 % de los nacidos vivos. Se debe tener en cuenta que es frecuente la asociación de diferentes malformaciones mayores y/o menores entre sí. Las más frecuentes son las anomalías cardíacas, seguidas de las malformaciones de las extremidades y posteriormente las del aparato urinario.

En la actualidad, el diagnóstico prenatal de este tipo de malformaciones se realiza casi exclusivamente mediante la exploración ecográfica y se consigue en más de la mitad de los casos.

- **MALFORMACIONES MENORES**

Las malformaciones menores son aquellas que no tienen afectación médica, funcional o estética, aunque pueden ser indicativas de afectación a otros niveles. En la mayoría de los estudios solo se tienen en consideración cuando se encuentran asociadas a otro tipo de malformaciones, mayores o menores, u otros síndromes genéticos.

Algunos ejemplos de malformaciones menores son:

Testículos no descendidos: no presencia del testículo en el escroto. El descenso de los testículos desde la posición intraabdominal hasta la escrotal a través del conducto inguinal tiene lugar en el séptimo mes de vida intrauterina, con la fijación del testículo hacia el octavo mes. Presenta una alta incidencia en el primer año de vida, hasta en 5,4% de los niños nacidos a término.

Hernia: protrusión a través del conducto peritoneo-vaginal permeable de vísceras abdominales a través del orificio inguinal externo (hernia inguinal), pudiendo llegar hasta el escroto (hernia inguinoescrotal).

La **clinodactilia** es la angulación del dedo en el plano coronal o radiocubital.

La **camptodactilia** es la contractura no traumática en flexión de la articulación interfalángica proximal. Generalmente afecta al dedo meñique, siendo frecuente la afectación bilateral.

- **MALFORMACIONES MAYORES**

Aquellas malformaciones que, por sus características clínicas, tienen consecuencias médicas, funcionales o estéticas importantes y necesitan de atención médica obligada. En muchas ocasiones pueden precisar cirugía para su reparación.

Se explicarán las malformaciones mayores en subgrupos, tal y como están ordenadas en EUROCAT.

2.7.1. Malformaciones del sistema nervioso

Las malformaciones del sistema nervioso suponen aproximadamente un 20% de todas las malformaciones estructurales. Algunas de ellas son incompatibles con la vida, otras conllevan deficiencias psicofísicas importantes en el recién nacido.

Defectos del tubo neural

Dentro de las alteraciones del sistema nervioso, la mayor prevalencia aparece en los defectos de tubo neural, que representan un 8% de las mismas. El fallo en el desarrollo del cierre del tubo neural ocurre durante la tercera o cuarta semana después de la concepción (sexta o séptima de la gestación). Se caracterizan por el desarrollo

incompleto del arco vertebral o del cráneo, con falta de crecimiento y de fusión en el plano medio, lo que condiciona un defecto por el que se da la herniación de estructuras meníngeas o neurales. La sensibilidad en el diagnóstico ecográfico es muy alta, por lo que es muy importante la búsqueda de otras malformaciones asociadas y el asesoramiento genético en el momento del diagnóstico. Los casos más severos de defectos del cierre del tubo neural pueden ser diagnosticados en la ecografía del primer trimestre, mientras que en otros casos menos evidentes el diagnóstico suele darse con la ecografía del segundo trimestre con ayuda de otros factores predictivos, como son los niveles elevados de AFP (alfa feto proteína) en sangre materna. La confirmación puede realizarse con la realización de una amniocentesis, en la que valores elevados de AFP y acetil-colinesterasa aumentan la sensibilidad, con un valor predictivo positivo del 99% y de falsos negativos del 0,34%⁽⁵⁶⁾. Como prueba de segundo nivel, puede realizarse una resonancia magnética, principalmente en aquellos diagnósticos dudosos ecográficamente o como prueba prequirúrgica en paciente que optan a cirugía intrauterina.

Existen diferentes tipos de defectos del tubo neural que se subdividen en dos grandes grupos (abiertos o cerrados), al tratarse de una clasificación práctica que implica la necesidad de tratamiento urgente o no⁽⁵⁷⁾. Esta denominación hace referencia a si la placa neural está recubierta por piel (oculta) y, por lo tanto, no existe riesgo inmediato de meningitis o si las estructuras están en contacto con el exterior (abierta) y debe corregirse en las primeras 48-72 horas tras el nacimiento⁽⁵⁶⁾.

- **Abiertos:** son defectos que sólo se cubren por una membrana o están expuestos al exterior. Corresponden al 80% de este tipo de defectos.
 - A. Mielomeningocele (espina bífida): herniación de las meninges, LCR y tejido neural a través del defecto⁽⁵⁸⁾.
 - B. Meningocele: herniación de las meninges y LCR a través del defecto⁽⁵⁸⁾.

- C. Encefalocele: defecto en la fusión del hueso a nivel craneal, siendo más común en la línea media, con protrusión de las meninges y el encéfalo⁽⁵⁸⁾.
- D. Anencefalia o exencefalia: fallo de fusión del neuroporo en su zona anterior con ausencia de recubrimiento del cerebro parcialmente desarrollado, tanto por piel como por bóveda craneal⁽⁵⁸⁾.
- E. Seno dérmico: tracto fistuloso recubierto con epitelio que comienza en la piel y se comunica con el tubo neural. Su localización más frecuente es la lumbosacra.

Los defectos que afectan a la médula espinal también pueden asociar ventriculomegalia, siendo frecuentes la asociación de mielomeningocele con Chiari II e hidrocefalia.

- o Cerrados u ocultos: recubiertos por una capa de piel.
 - A. Lipomielomeningocele: Lipoma subcutáneo que atraviesa a nivel de la línea media provocando un defecto en la fascia lumbo-dorsal, arco vertebral posterior y duramadre provocando una médula anclada⁽⁵⁹⁾.
 - B. Lipomeningocele: Lipoma subcutáneo que atraviesa a nivel de la línea media provocando un defecto en la fascia lumbodorsal, arco vertebral posterior y comunica con la duramadre sin afectación neural.

Aunque estén recubiertos por piel pueden ir asociados de penacho de pelo, un hoyuelo u otras anomalías en la piel. También pueden provocar hidrocefalia.

La prevalencia es muy variable en dependencia de dónde se realicen los estudios. En el año 2016 una revisión sistemática concluyó que la prevalencia de defectos del cierre neural era en la zona del mediterráneo oriental 21,9 por cada 10.000 nacimientos, Sudeste Asiático 15,8 por 10.000 nacimientos, África 11,7 por 10.000 nacimientos, América 11,5 por 10.000 nacimientos, Europa 9 por cada 10.000 nacimientos, zona

occidental del pacífico 6,9 por 10.000 nacimientos y en Estados Unidos 5,3 por cada 10.000 nacimientos⁽⁶⁰⁾.

Estas diferencias se deben a la suma de predisposición genética y de factores ambientales, como son aquellas intervenciones realizadas en cada zona encaminadas a la prevención.

Desde hace tiempo se conoce la relación de este grupo de patologías con la ingesta insuficiente de ácido fólico durante el embarazo. Esta vitamina se encuentra en la alimentación, como en huevo, pan, harina, arroz y pasta. A pesar de su existencia en muchos alimentos se aconseja la suplementación para la prevención de los defectos del tubo neuronal. Se han realizado estudios randomizados a doble ciego en 33 centros de 7 países que coinciden en la importancia de suplementación con ácido fólico junto con otras vitaminas (A, D, B1, B2, B6 y nicotidamina) para prevenir los defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida y encefalocele)⁽²⁸⁾.

La deficiencia de ácido fólico, acompañada de otros riesgos ambientales o genéticos, puede aumentar la incidencia de defectos del cierre del tubo neural. Por ello la ingesta de antagonistas del ácido fólico como valproico, carbamacepina o metrotexate aumenta el riesgo de este tipo de defectos. La susceptibilidad genética viene dada por la afectación enzimática de MTHFR, que puede ser responsable de aumentar la probabilidad de afectación fetal al disminuir a nivel tisular la concentración de ácido fólico.

A nivel genético no se han identificado genes específicos implicados en la patogénesis, pero sí se ha visto una alta relación en embarazos gemelares homocigóticos en comparación con dicigóticos⁽⁶¹⁾. Presentan recurrencia a nivel familiar, aumentando el riesgo de recurrencia 1/20 con un embarazo previo afecto y 1/10 con dos gestaciones previas afectadas⁽⁶²⁾. Es más común en mujeres que en hombres⁽⁶³⁾.

Los síndromes que suelen asociar defectos del cierre del tubo neural son Meckel-Gruber, Roberts, Jarcho-Levin, HARD (hidrocefalia, lisencefalia y displasia retiniana), trisomía del 13 o 18 y triploidías⁽⁵⁷⁾.

La elevación materna de la temperatura corporal por cualquiera enfermedad febril o por otra fuente de calor (sauna, bañera de hidromasaje...) en el primer trimestre de embarazo puede asociar un aumento del riesgo de defectos del cierre del tubo neural. El uso de antipiréticos atenúa el riesgo asociado por la exposición a la fiebre⁽⁶⁴⁾. El mal control de la diabetes mellitus y la obesidad también incrementan este riesgo.

El diagnóstico de manera precoz tiene una elevada importancia a la hora de valorar la realización de otras pruebas complementarias, como la resonancia magnética nuclear intraútero. Con ello se puede precisar el diagnóstico y la afectación del feto y a valorar continuar con el embarazo, la interrupción de este o el tratamiento intraútero. En algunos centros especializados se evalúa la posibilidad de cirugía fetal en los mielomeningoceles según la afectación existente.

Anencefalia

La anencefalia es la ausencia total o parcial del encéfalo junto con la bóveda craneal y la piel que lo recubre. Presenta una incidencia muy baja. Más de un 75% de los fetos afectados mueren intraútero; el resto fallecen al poco tiempo de nacer⁽⁶⁵⁾. Existen otros dos términos para designar esta anomalía: holoanencefalia (el defecto óseo se extiende por el foramen magno) y meroanencefalia (el defecto óseo se limita a la parte anterior del cráneo)⁽⁶⁶⁾.

Encefalocele

El encefalocele se describe como la protrusión de una parte del encéfalo y las membranas meníngeas que lo recubren a través de un defecto en el cráneo. Puede

tener asociadas otras malformaciones cerebrales o faciales. Se localiza generalmente en la zona occipital, aunque en Asia Sudoriental la localización anterior (frontal o nasofrontal) es la más frecuente⁽⁶⁷⁾.

Hidrocefalia

Queda definida como dilatación del sistema ventricular que provoca distensión del parénquima adyacente y que se debe a la dificultad para la circulación y/o reabsorción del líquido cefalorraquídeo. Se denomina ventriculomegalia a la dilatación comprendida entre 10 y 15 mm e hidrocefalia cuando la dilatación supere los 15 mm.

La mayor parte de hidrocefalias congénitas se asocian a cromosomopatías, síndromes genéticos, hemorragias intrauterinas o infecciones congénitas, aunque en la mayoría de los casos la etiología no está clara⁽⁶⁸⁾.

La **malformación de Dandy-Walker** es un compendio de anomalías sin llegar a considerarse un síndrome por sí mismo, donde su característica clínica principal es la hidrocefalia en el 70-90% de los casos⁽⁶⁹⁾. Los pacientes afectados presentan una fosa posterior aumentada de tamaño, con una agenesia parcial o completa del vermis cerebeloso y una dilatación quística del cuarto ventrículo⁽⁷⁰⁾. Estos pacientes suelen presentar otras malformaciones a nivel del sistema nervioso central como agenesia del cuerpo calloso, encefalocele, heterotopias, espina bífida, microcefalia, siringomielia y quistes dermoides. También pueden asociar otras malformaciones faciales, oculares o cardiovasculares, por lo que será muy importante realizar un examen muy exhaustivo a este nivel para poder realizar un buen asesoramiento genético ante su diagnóstico.

Microcefalia

La microcefalia es una característica clínica que viene definida por la presentación de un perímetro craneal bajo en comparación con la población general en su misma

edad, sexo y etnia y según unos valores estandarizados. Se objetiva con la medición de perímetro cefálico occipito-frontal, al considerarse la manera de relativizar el volumen total de la cabeza. Se considera microcefalia cuando la reducción del perímetro cefálico se encuentra a -3 desviaciones estándar según edad, sexo y etnia.

Puede presentarse de manera prenatal o postnatal y tratarse de una alteración en el desarrollo del cerebro (normalmente genético) o de una destrucción del parénquima cerebral normal (causa infecciosa o afectación vascular)⁽⁷¹⁾.

Causas de microcefalia congénita	
Infecciones intraútero	CMV (Citomegalovirus)
	Rubéola
	Toxoplasma gondii
	Herpes simplex
	Treponema pallidum (sífilis)
	Virus coriomeningitis linfocítica (LCMV)
	Virus Zika
Etiología genética	Anomalías cromosómicas
	Síndromes cromosómicos
	Mutaciones mitocondriales
Agentes teratógenos	Alcohol
	Medicaciones
	Tóxicos (mercurio, radiación...)
Enfermedades maternas	Diabetes mal controlada o hiperfenilalaninemia
Hipoxia o isquemia uterina	Abruptio o insuficiencia placentaria
Malnutrición materna severa	

Tabla 4. Causas de microcefalia congénita⁽⁷²⁾.

Arriencefalia / holoprosencefalia

La arriencefalia se caracteriza por varios niveles de *clivaje* incompleto de los hemisferios cerebrales. Suele cursar con la ausencia del trayecto del primer nervio craneal (olfatorio). La afectación es variable, pudiendo presentar desde un desarrollo normal del resto del cerebro hasta malformaciones graves como una

holoprosencefalia, caracterizada por la malformación del prosencéfalo con ventrículo único.

2.7.2. Malformaciones oculares

Anoftalmos

La anoftalmia indica la ausencia congénita de todos los tejidos del ojo; se da la formación de los párpados, pero no del globo ocular.

Microftalmos

Puede tratarse de la reducción del tamaño del ojo y estar relacionado con otras anomalías oculares o bien puede tratarse de un ojo diminuto, pero con funcionalidad conservada.

Se puede asociar a otras anomalías congénitas, como hendidura facial, o formar parte de síndromes más complejos como en la trisomía del cromosoma 13. En dependencia de en qué momento del desarrollo embrionario se presente la afectación ocular habrá una mayor o menor afectación de estructuras. El patrón hereditario suele ser recesivo o ligado al sexo con baja penetrancia y se encuentra muy relacionado con la afectación infecciosa materna durante el periodo embrionario (por afectación del virus de la rubéola, toxoplasma y virus herpes simple).

Catarata congénita

La catarata congénita se caracteriza por la opacidad del cristalino, produciendo ceguera. Se ha relacionado con agentes teratógenos especialmente con el virus de la rubéola, que afecta al desarrollo primario de los cristalinos, o a la radiación. Otra causa es la deficiencia enzimática, como la galactosemia congénita.

Glaucoma congénito

Se produce una elevada presión intraocular, agrandamiento del globo ocular, edema y opacificación de la córnea con ruptura de la membrana de Descemet, adelgazamiento de la esclerótica anterior y atrofia del iris con una atrofia del nervio óptico progresiva. Clínicamente se caracteriza por epífora, fotofobia y blefarospasmo. Presenta una etiología genética con una herencia recesiva si el gen afectado es CYP1B1 o LTBP2 o dominante con la variante TEK⁽⁷³⁾.

2.7.3. Malformaciones del pabellón auricular, cara y cuello

En conjunto las malformaciones del pabellón auricular, cara y cuello tienen una incidencia de 2,8 de cada 10.000 embarazos.

Anotia

Ausencia del pabellón auricular. Es rara y se asocia con frecuencia al síndrome del primer arco.

Por delante del pabellón auditivo, en el área triangular, se pueden encontrar con frecuencia depresiones cutáneas a modo de fosita. Algunas pueden presentar contenido cartilaginoso, formándose apéndices. En ocasiones se ha relacionado con anomalías funcionales internas, como sordera, o malformaciones renales.

2.7.4. Malformaciones cardíacas

Son las malformaciones más frecuentes, afectando a 0.8-1% de la población general⁽⁷⁴⁾, con una incidencia de 65 de cada 10.000 embarazos. Quedan incluidas aquellas malformaciones estructurales cardíacas o la alteración funcional del corazón o de los vasos. Los defectos más graves presentan una tasa de mortalidad infantil elevada, lo que incrementa la importancia de un diagnóstico precoz. Las cardiopatías

congénitas con expresión congénita grave en el periodo neonatal conllevan un 25% de la mortalidad y las más graves causan el fallecimiento en el 20% de los casos en la primera semana de vida⁽⁷⁵⁾. Presentan un intervalo muy amplio de incidencia en los recién nacidos vivos en los países en desarrollo, entre el 5,2 al 12,5%. Esta variabilidad depende de los criterios de inclusión, medios diagnósticos, tamaño poblacional y durabilidad del seguimiento. Un estudio realizado en Navarra concluyó que la incidencia en nuestro medio es del 8,9% en recién nacidos vivos a lo largo del primer año de vida⁽⁷⁶⁾.

Constituyen la malformación estructural severa de mayor prevalencia y de mayor impacto sobre la morbimortalidad neonatal y, sin embargo, siguen siendo las anomalías menos diagnosticadas prenatalmente⁽⁷⁷⁾. Se producen como resultado de alteraciones en el desarrollo embrionario cardíaco entre la semana 3 y la 10 de gestación.

Alrededor del 25% de los niños con cardiopatía congénita la presentan en el contexto de síndromes malformativos o cromosomopatías. La tasa de cardiopatías congénitas en algunas cromosomopatías (trisomías del 21, 18, 13 o el síndrome de Turner (45X)) es muy elevada.

Se pueden agrupar según la fisiopatología del ductus arterioso⁽⁷⁸⁾.

Cardiopatías congénitas no cianóticas

La manifestación clínica más importante suele ser el distrés respiratorio, sin llegar a alcanzar los niveles de gravedad de las cardiopatías congénitas cianóticas.

○ Con aumento del flujo pulmonar

Los síntomas iniciales se suelen manifestar a partir de la segunda semana de vida cuando disminuyen las resistencias pulmonares. En primer lugar, los síntomas

pueden ser inespecíficos como rechazo de las tomas o escasa ganancia ponderal. Lo más característico es un distrés respiratorio leve o moderado sin cianosis, debido a que el *shunt* de sangre es de izquierda a derecha y la sangre sistémica se encuentra bien saturada. Puede haber hepatomegalia por aumento de la presión en aurícula derecha.

- Comunicación interventricular (CIV)

Se trata de la cardiopatía congénita más frecuente. Se define como “orificio en el tabique interventricular, que puede ser único o múltiple, y con diferente tamaño, forma y localización”. Las comunicaciones interventriculares pueden presentarse aisladas o formando parte integrante de otras cardiopatías más complejas ⁽⁷⁹⁾, como puede ser la tetralogía de Fallot, ventrículo de doble salida, troncus o transposiciones.

El diagnóstico ecográfico prenatal suele ser complicado con una alta tasa de falsos positivos de CIV perimembranosa, debido a que la ausencia de tejido muscular en el septo puede dar falsa imagen por falta de ecos en el corte de las cuatro cámaras. Hasta el tercer trimestre no suele haber *shunt*, sin ser de ayuda para el diagnóstico el doppler-color.

Existen cuatro tipos de CIV:

- Perimembranosa o membranosa (70-80%).
- Muscular (15-20%).
- De entrada. Entre las dos válvulas atrioventriculares, también llamada posterior o inferior (<5%).
- De salida. Infundibular o coronal, situada justo antes del nivel de la válvula semilunar (<5%) ⁽⁸⁰⁾.

La CIV puede ser tributaria de cirugía cardíaca dependiendo de los síntomas, repercusión y complicaciones de la intervención relativas a la edad del niño, llevándose a cabo habitualmente entre el año y los 6 años de edad. La complicación médica más frecuente es la insuficiencia cardíaca⁽⁸¹⁾, aunque la mayoría de los niños son asintomáticos al nacimiento.

- Comunicación interauricular (CIA)

Segunda cardiopatía congénita más frecuente, después de la CIV. Se trata de una apertura en el septo auricular que permite el paso de sangre entre ambas aurículas. Suponen un 10-15% de todas las cardiopatías, siendo la que con mayor frecuencia aparece en adolescentes y adultos^(82, 83).

Tanto las CIA como las CIV son malformaciones difíciles de diagnosticar prenatalmente puesto que el corte ecográfico típico de las cuatro cámaras puede ser normal, dependiendo su diagnóstico del tamaño del defecto septal.

El defecto en el septo auricular puede afectar a diferentes zonas y así se distingue⁽⁸¹⁾:

- *Ostium secundum*: defecto en la zona media, que coincide con la ausencia de cierre o cierre incompleto del foramen oval (80-85%).
- *Ostium primum* o canal AV parcial: zona baja.
- Cava inferior: baja y posterior.
- Seno venoso: zona alta. Se suele asociar con retorno de venas pulmonares derechas a la cava superior.

El tratamiento es quirúrgico inmediato si existen complicaciones como insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar. En caso de estabilidad se puede posponer la intervención y seguir la evolución, ya que en muchos casos se da un cierre espontáneo al año de vida.

- **Canal atrioventricular (CAV)**

También denominado “defecto de los cojines endocárdicos”, se trata del defecto del tabique auricular en la zona baja y ventricular en la zona alta, con una válvula aurículo-ventricular común.

A diferencia de la CIA y CIV, se trata de una cardiopatía que, en general, suele presentar un diagnóstico prenatal, puesto que el corte de las cuatro cámaras es anormal. Existe alta asociación de esta cardiopatía con el síndrome de Down, por lo que su detección prenatal debe completarse con estudio de cariotipo fetal. El tratamiento es quirúrgico, aunque conlleva una alta tasa de mortalidad.

- **Persistencia del ductus arterioso (PDA)**

Hace referencia a su presencia más allá del periodo neonatal en niños nacidos a término. Puede asociarse con otras cardiopatías, siendo beneficioso en aquellas en las que la malformación provoque una disminución del flujo sistémico.

En el recién nacido pretérmino la existencia de ductus arterioso no se considera una malformación.

o **Cardiopatías con aumento del flujo pulmonar y mezcla**

La clínica característica de este tipo de cardiopatías es el distrés con un cierto grado de cianosis, puesto que sí que se produce mezcla de sangre del retorno venoso, a nivel auricular o ventricular, por lo que existe disminución de la saturación sistémica.

- **Troncus arterioso común**

Es el resultado de la falta de desarrollo normal de los rebordes troncales y del tabique aortopulmonar, así como de la ausencia de división del tronco arterioso en la aorta y

tronco pulmonar por lo que se caracteriza por la existencia de un único gran vaso arterial que emerge del corazón y que conlleva una CIV obligatoria acompañante para la mezcla de sangre.

- **Drenaje venoso pulmonar anómalo**

Se caracteriza porque una o más de las venas pulmonares están conectadas a una vena sistémica (cava inferior o porta), a la aurícula derecha o al seno coronario.

Presenta cianosis intensa desde el nacimiento con insuficiencia cardíaca precoz. El tratamiento es quirúrgico de manera precoz si hay obstrucción venosa y diferido en otras circunstancias.

Cardiopatías congénitas cianóticas ductus dependiente

El neonato permanece estable en las primeras horas, polipneico con discreta cianosis, hasta el momento en el que se cierra el ductus y se produce una hipoxemia grave con acidosis metabólica. La pulsioximetría muestra una saturación inferior al 75% con escasa respuesta al test de hiperoxia.

○ **Flujo pulmonar aumentado o normal**

- **Transposición de los grandes vasos**

La aorta sale enteramente o en su mayor parte del ventrículo derecho y la arteria pulmonar sale enteramente o en su mayor parte del ventrículo izquierdo.

La cianosis se produce al no existir comunicación entre las dos circulaciones. La única posibilidad de mezcla dependerá del *shunt* interauricular, foramen oval permeable, comunicación interauricular o ductus arterioso permeable, siendo necesaria esta comunicación para que sea compatible con la vida.

El tratamiento inicialmente es médico con prostaglandinas para mantener el ductus abierto y posteriormente conlleva la realización de septostomía atrial mediante balón (técnica de Rashkind), con cirugía definitiva mediante corrección anatómica (intervención de Jatene) en los tres primeros meses de vida.

No suele asociar anomalías cromosómicas ni extracardiacas, aunque se debe realizar estudio de microdelección del cromosoma 22.

- **Flujo pulmonar disminuido**

Se incluyen aquellas cardiopatías que se manifiestan como una obstrucción al flujo pulmonar, con lesiones que afectan a la válvula pulmonar y a la tricúspide. El flujo pulmonar se encuentra mantenido por el ductus desde la aorta.

- **Doble salida del ventrículo derecho**

Las dos grandes arterias salen del ventrículo derecho, acabalgando al menos en más del 50% de diámetro a nivel de la válvula aórtica. La severidad clínica dependerá del grado de estenosis pulmonar, que será la que genere el grado de cianosis, en dependencia de si existe posibilidad de mezcla de sangre oxigenada o no mediante una comunicación interventricular.

- **Ventrículo único**

Existen varias cardiopatías que tienen la característica clínica de presentar un único ventrículo capaz de cumplir la función de bombear una adecuada cantidad de sangre, pudiendo existir o no una cámara rudimentaria. Tiene conexión con las aurículas y con las grandes arterias y puede ser de tres tipos:

- Doble entrada ventricular: no existe comunicación entre aurículas, cada aurícula comunica con el ventrículo por su válvula mitral o tricúspide.
- Entrada única: existe atresia de la válvula mitral o tricúspide, comunicando únicamente una de las dos aurículas al ventrículo.
- Entrada común: las dos aurículas se comunican con el ventrículo único, pero con una entrada común para ambas.

Tipos de conexión aurículo-ventricular



Figura 7. Tipos de conexión aurículo-ventricular ⁽⁸⁴⁾.

En el caso en que no se provoque una estenosis de la válvula pulmonar el grado de cianosis será menor por la mezcla de sangre.

- Tetralogía de Fallot

Se presenta en 3 de cada 10.000 embarazos ⁽⁸⁵⁾.

Es la más frecuente de las cardiopatías congénitas complejas, que son aquellas que asocian más de una lesión estructural. Asocia estenosis de la pulmonar, comunicación interventricular (frecuentemente perimembranosa), acabalgamiento aórtico anterior

e hipertrofia ventricular derecha. La estenosis pulmonar suele evolucionar durante la gestación pudiendo llegar a atresia, con las diferencias pronósticas que ello conlleva.

Tiene un claro componente genético con riesgo de afectación del 7-8,5% si la madre está afectada, el 1,5% si es el padre; el riesgo de recurrencia con un hermano afectado es del 2,5% ⁽⁸⁶⁾.

En el 20-30% de los casos se asocia una anomalía cromosómica, por lo que está indicada la realización del cariotipo. Así mismo se deberán buscar otras anomalías extracardiacas asociadas, especialmente renales, del SNC, musculoesqueléticas y onfalocele.

Se trata de una cardiopatía de difícil diagnóstico prenatal con complicaciones en el diagnóstico ecográfico, debiendo buscarse la CIV perimembranosa y el acabalgamiento aórtico.

No suele haber insuficiencia cardíaca durante la vida fetal ni en la postnatal inmediata gracias a la CIV y a la existencia del ductus arterioso abierto. En el momento del cierre del ductus la clínica es rápidamente progresiva con cianosis, deterioro de la función cardíaca y soplo sistólico en foco pulmonar. Al tratarse de una cardiopatía congénita dependiente de ductus el tratamiento inicialmente se beneficiará de prostaglandinas endovenosas y posteriormente de cirugía urgente.

- Estenosis y atresia de la válvula tricúspide

La **estenosis de la válvula tricúspide** es poco frecuente. En su evolución, se produce hipertrofia y dilatación de la aurícula derecha.

La **atresia tricuspídea** es la ausencia completa de conexión entre aurícula derecha y ventrículo derecho y se produce por agenesia completa de la válvula tricúspide. El ventrículo derecho es hipoplásico y puede asociar estenosis o atresia de la arteria

pulmonar (síndrome del ventrículo derecho hipoplásico). Para que sea compatible con la vida debe existir una CIA más ductus o CIV.

El pronóstico de esta cardiopatía dependerá de la conexión ventrículo-arterial concordante con el grado de obstrucción pulmonar.

El tratamiento es quirúrgico con la fístula arterio-venosa tipo Blalock-Taussing si predomina la cianosis neonatal con cirugía reparadora posterior.

- **Anomalía de Ebstein**

Se caracteriza por desplazamiento y adherencia de la valva displásica septal y posterior de la válvula tricúspide hacia la cavidad del ventrículo derecho, de forma que parte del ventrículo derecho se introduce en la aurícula derecha con afectación de la función del ventrículo.

- **Estenosis o atresia de la válvula pulmonar**

La **estenosis pulmonar** se produce por fusión o ausencia de las comisuras. La localización de la obstrucción puede estar a nivel valvular, por debajo del infundíbulo o más distal. El grado de estenosis es variable, pudiendo generar finalmente una atresia. El ventrículo derecho muestra hipertrofia severa, como resultado de la sobrecarga de presión, con una cavidad más pequeña de lo normal.

La atresia pulmonar con tabique ventricular intacto se manifiesta en el recién nacido con cianosis precoz intensa, soplo en el tercer espacio y pulsos fuertes y saltones. Es habitual la aparición de insuficiencia cardíaca precoz, cardiomegalia, agrandamiento de la aurícula derecha, hipovascularización pulmonar, hipertrofia ventricular izquierda y de aurícula derecha⁽⁸⁷⁾. El tratamiento debe de ser precoz con infusión de prostaglandinas y cirugía urgente posterior para realizar valvulotomía.

Cardiopatías con bajo gasto (casi siempre ductus dependiente)

○ **Miocardiópatías**

Son enfermedades intrínsecas del músculo cardíaco; habitualmente tienen un origen genético y pueden cursar con muerte súbita del lactante. El diagnóstico prenatal no es sencillo, pudiendo sospecharse ecográficamente ante cambios en la estructura de la pared cardíaca y alteraciones en el ritmo por afectación en la conducción eléctrica.

- **Miocardiópatía hipertrófica**

Se caracteriza por un aumento de la masa muscular y desorganización de las fibras musculares, con aumento del riesgo de desarrollar arritmias y como consecuencia muerte súbita. Se caracteriza por un ventrículo izquierdo hipertrofiado, pero no dilatado en ausencia de otra enfermedad cardíaca o sistémica.

Predomina el patrón de herencia y expresividad variable, aunque también se han descrito casos de herencia autosómica recesiva en los llamados síndromes cardiocutáneos (con pelo lanoso y queratosis palmo-plantar). Se han descrito cientos de mutaciones en genes que codifican para proteínas sarcoméricas⁽⁸⁸⁾.

Se ha descrito la asociación de miocardiópatía hipertrófica con síndromes clínicos, tales como errores innatos del metabolismo, hijos de madre diabética o síndrome de Noonan⁽⁸⁹⁾.

- **Miocardiópatía dilatada**

Se caracteriza por la dilatación de cavidades y disfunción sistólica progresiva de uno o ambos ventrículos. Presenta una herencia autosómica dominante con penetrancia variable, donde las mutaciones responsables se localizan en genes que codifican para

proteínas del miocardiocito. Se estima que el 20-50% de las miocardiopatías dilatadas idiopáticas presentan una base genética ⁽⁸⁸⁾.

- **Miocarditis**

Inflamación difusa del tejido cardiaco ocasionando un aumento del ventrículo izquierdo. Presenta múltiples causas: infecciosa, secundaria a fármacos, relacionado con enfermedades sistémicas autoinmunes maternas...

Fisiopatológicamente origina una disfunción ventricular con una disminución del aporte sanguíneo, pudiendo aparecer insuficiencia mitral.

- **Taquicardia supraventricular**

Las arritmias fetales se definen como cualquier alteración del ritmo cardiaco no asociado a una contracción uterina o cualquier ritmo regular inferior a 100 lpm o superior a 160 lpm. Se detectan en el 1-2% de las gestaciones, siendo en algunos casos transitorias y pasando desapercibidas en el periodo prenatal. Aunque las arritmias fetales son en su mayoría benignas, se estima que en un 10-12% de las arritmias se produce un cuadro de hidrops no inmune ⁽⁹⁰⁾.

La taquicardia supraventricular aparece en 1 de cada 10.000 gestaciones y representa el 67-84% de las taquiarritmias. Se define como la frecuencia cardiaca fetal entre 200-300 lpm, rítmica con una conducción auriculoventricular 1:1. Se produce en un 90% por fenómenos de reentrada y en un 10% el responsable es un foco de estimulación ectópica auricular.

El tratamiento no está consensuado actualmente por la falta de ensayos clínicos para establecer unas recomendaciones universales. Así pues, existen tres opciones de manejo: conducta expectante, finalización de la gestación y tratamiento del neonato

o terapia fetal intraútero con la administración materna de medicación (digoxina), siendo esta última la primera opción de tratamiento.

- Bloqueo A-V congénito completo

Es una lesión del tejido de conducción cardiaco que surge antes del nacimiento en la que se produce una alteración de la transmisión de los impulsos auriculares a los ventrículos. Puede aparecer de forma aislada o familiar. Se caracteriza por una frecuencia ventricular menor de 100 lpm.

Etiológicamente puede ser primario, siendo en este caso frecuente su asociación a enfermedades autoinmunes o presentarse asociado a otras cardiopatías estructurales, en un 25-50% de los casos. Se debe a malformación del tejido de conducción cardiaca del nodo AV o por destrucción del mismo, secundaria a enfermedades autoinmunes o colagenosis (60-70%) que producen anticuerpos como son: lupus eritematosos sistémico, síndrome de Sjögren, dermatomiositis o artritis reumatoide⁽⁹¹⁾.

Así mismo, presentará una relación estrecha con la presencia de autoanticuerpos anti-Ro y anti-La. Los anticuerpos maternos pasan por vía placentaria al feto dirigiéndose al nodo AV y al tejido de conducción produciendo inflamación, fibrosis y destrucción del mismo, alterando de forma irreversible su correcto funcionamiento. Puede producir en algunos casos insuficiencia cardiaca intrauterina, sufrimiento fetal o incluso muerte fetal⁽⁹²⁾.

En los trastornos de conducción cardiaca fetal es importante realizar un estudio reumatológico completo a la embarazada para descartar posibles enfermedades autoinmunes asociadas y pautar tratamiento precoz para evitar complicaciones. La administración materna de fármacos cronotrópicos y/o inotrópicos puede aumentar la frecuencia cardiaca fetal y/o evitar retrasar la aparición de signos de insuficiencia cardiaca en la vida prenatal⁽⁹³⁾.

El diagnóstico prenatal se realiza mediante ecografía y ecocardiografía fetal permitiendo el seguimiento y manejo perinatal óptimo, aconsejándose una finalización de la gestación en casos de sufrimiento fetal o signos de insuficiencia cardíaca.

- **Origen anómalo de la coronaria izquierda (origen en arteria pulmonar)**

Existen muchas variantes de anomalías de las arterias coronarias debido a persistencia de una estructura embriológica, fallo del desarrollo normal o el error en la ubicación de su origen.

El origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar es una anomalía congénita rara que supone entre un 0,25% a un 0,5% de la patología cardíaca congénita. Suele precisar un tratamiento quirúrgico debido a la tórpida evolución a fallo congestivo cardíaco por disfunción isquémica del ventrículo izquierdo a las pocas semanas de nacimiento ⁽⁹⁴⁾.

La arteria coronaria anómala es un delgado y pequeño vaso semejante a un canal venoso. Se cree que la alteración embriológica que la produce es un fallo de conexión del plexo subepicárdico, el cual se une a la porción del tronco arterioso que luego da origen a la arteria pulmonar ⁽⁹⁵⁾.

Otras cardiopatías

- **Estenosis/atresia de la válvula aórtica**

La **estenosis aórtica** es una malformación de la válvula aórtica, de carácter progresivo, que produce una obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo. Si la estenosis permite el flujo no se diagnosticará de recién nacido, siendo el diagnóstico tardío por auscultación casual de un soplo.

- **Anomalías de la válvula mitral**

La **estenosis mitral** presenta varias formas anatómicas de diversa intensidad, desde estenosis a hipoplasia, por lo que la edad al diagnóstico variará en dependencia del inicio de las manifestaciones clínicas ⁽⁹⁶⁾.

El **prolapso de la válvula mitral** se suele diagnosticar en la edad pediátrica al provocar disfunción valvular. Presenta una herencia autosómica dominante con expresividad variable. Su diagnóstico es importante para la prevención de su principal complicación (presente en el 6% de los pacientes): la endocarditis bacteriana ⁽⁹⁶⁾.

Otras malformaciones de la válvula mitral son la fisura de la válvula mitral, el doble orificio mitral, la rotura del músculo papilar y de las cuerdas tendinosas.

- **Hipoplasia de cavidades izquierdas**

Representa la causa principal de mortalidad por cardiopatía durante la primera semana de vida, si bien su frecuencia entre las cardiopatías congénitas en todas las edades oscila entre 1 y 2% ⁽⁸⁷⁾. Presenta estenosis de la válvula aórtica, mitral o de ambas, junto con hipoplasia de la aorta y del ventrículo izquierdo. Las manifestaciones clínicas comienzan coincidiendo con el cierre del ductus, con cianosis e insuficiencia cardíaca severa. Existe una predominancia masculina; si se trata de una niña se debe considerar el síndrome de Turner. El riesgo de recurrencia familiar con un hijo afectado es del 0,5 al 2% y de presentar otras formas de cardiopatía congénita en familias con un hijo afecto es del 2,2 a 13,5%. Aunque, probablemente, la modalidad de herencia sea multifactorial, el riesgo de recurrencia entre hermanos sugiere una vía autosómica recesiva de transmisión. Entre un 15-30% de los pacientes con diagnóstico de SCIH (síndrome de corazón izquierdo hipoplásico) asocia otras anomalías extracardiacas (hernia diafragmática, atresia duodenal, atresia de vías biliares, malrotación intestinal, onfalocele y fibrosis

cuística). Se han identificado varias anomalías cromosómicas relacionadas con el SCIH como trisomía 13, trisomía 18, trisomía 21, duplicación del brazo corto del cromosoma 12, traslocación 4q-, 4p-, 7q-, 11q, duplicaciones de 16q- y 18p-⁽⁹⁷⁾.

- **Hipoplasia de cavidades derechas**

Cardiopatía congénita poco frecuente, representando del 1 al 3% de todas las cardiopatías congénitas. Consiste en una hipoplasia de todo el corazón derecho, generalmente presenta atresia de la válvula pulmonar.

Desde las primeras descripciones de Hunter y Peacock⁽⁹⁸⁾ en el año 1871 y las de Abbott⁽⁹⁹⁾ en 1936 se ha experimentado una evolución en la clasificación de las mismas, en dependencia de la afectación morfológica de los componentes del ventrículo derecho (entrada, trabecular y salida), presentándose estos componentes en miniatura⁽¹⁰⁰⁾.

- **Coartación de Aorta**

Se caracteriza por el estrechamiento de la arteria aorta causando una obstrucción al flujo aórtico, pudiendo estar localizada esta estrechez por delante o por detrás de la desembocadura del ductus arterioso, originando una dificultad en la eyección ventricular izquierda. Se suele localizar en la aorta torácica descendente, distal al origen de la arteria subclavia izquierda. Supone en torno al 5-8% de las cardiopatías congénitas. Con frecuencia se evidencian lesiones asociadas, siendo la más frecuentemente encontrada la válvula aórtica bicúspide⁽¹⁰¹⁾.

La localización del estrechamiento permite la correcta irrigación de las extremidades superiores y cráneo, creando una diferencia tensional en extremidades superiores e inferiores, aportando un dato característico para el diagnóstico diferencial de las cardiopatías.

2.7.5. Malformaciones del aparato respiratorio

Las malformaciones del aparato respiratorio ocurren en 5 de cada 10.000 embarazos⁽⁸⁵⁾.

Atresia de coanas

La atresia de coanas se define como la ausencia de permeabilidad de la parte posterior de las fosas nasales por un defecto congénito derivado de la persistencia de la membrana buconasal. En un alto porcentaje la obstrucción es ósea. En un 50% de los recién nacidos es bilateral y puede causar dificultad respiratoria. Se puede asociar a síndromes como Treacher Collins o CHARGE (coloboma ocular, cardiopatía congénita, atresia de coanas, retraso mental, anomalías del oído (sordera) y retraso del crecimiento)⁽¹⁰²⁾.

Malformación adenomatosa quística

Lesión pulmonar congénita que resulta de la proliferación adenomatosa de bronquiolos y alvéolos terminales, con formación de quistes⁽¹⁰³⁾. Se trata de una alteración hamartomatosa del desarrollo de las estructuras endodérmicas y mesodérmicas de las que deriva el tejido pulmonar, con la sustitución de uno o más territorios parenquimatosos por masas tisulares formadas por quistes llenos de aire o de moco, separados por tabiques entre los que puede existir tejido similar al parenquimatoso⁽¹⁰⁴⁾.

Las imágenes en la ecografía prenatal son de gran importancia pronóstica. La presencia de polihidramnios con ocupación torácica por malformación de quistes pequeños conlleva un pronóstico fatal, mientras que la detección de quistes de tamaño mayor y la ausencia de polihidramnios permite ser más optimista⁽¹⁰⁵⁾.

El pronóstico dependerá de la ocupación de la malformación pulmonar. Es una de las malformaciones que podría beneficiarse de cirugía fetal. Pueden llevarse a cabo extirpaciones intrauterinas del lóbulo afectado o, en ocasiones, punciones del quiste para evacuar el contenido a través de la pared abdominal materna, realizándose la intervención definitiva en el momento del nacimiento ⁽¹⁰⁶⁾. En alguna ocasión estos quistes pueden disminuir de tamaño sin precisar tratamiento alguno ⁽¹⁰⁷⁾.

Las manifestaciones clínicas suelen presentarse al nacimiento, generalmente en forma de distrés respiratorio que va en aumento conforme se van insuflando las zonas malformadas. En ocasiones se realiza un diagnóstico tardío debido a sobreinfecciones de los quistes o hallazgos casuales en controles rutinarios. En la radiografía simple de tórax se puede apreciar zonas con signos de insuflación con desviación del mediastino y colapso pulmonar periférico ⁽¹⁰⁸⁾. La mayoría de estos casos precisarán tratamiento quirúrgico, pudiéndose realizar sobre los 5 o 6 meses de vida.

2.7.6. Malformaciones orofaciales

Labio leporino con o sin fisura palatina

El labio leporino tiene una incidencia de 8 casos de cada 10.000 embarazos ⁽⁸⁵⁾. Puede implicar deformidad de cuatro estructuras diferentes: el labio, el proceso alveolar, el paladar duro y el paladar blando. Puede ser uni- o bilateral.

El diagnóstico prenatal puede efectuarse a partir de la semana 16 de gestación con ecografía abdominal, aumentando la eficacia diagnóstica con la ecografía tridimensional. Si se sospecha de otras malformaciones asociadas o complejidad del caso, se puede completar estudio con resonancia magnética nuclear prenatal.

En un 20% de los casos se asocian defectos genéticos o síndromes, cobrando más importancia la implicación genética. Se describe que en un 20% existe historia

familiar y que un 38% de los niños afectados asocian otra malformación. Se han descrito 300 síndromes que cursan con labio leporino ⁽¹⁰⁹⁾.

Síndromes con maloclusión y anomalías dentales
<ul style="list-style-type: none"> • Displasia ectodérmica anhidrótica • Condrodistrofia calcificante congénita (Conradi) • Síndrome de Cornelia de Lange • Síndrome de Dawn • Síndrome de Ellis-Van Creveld • Mucopolisacaridosis (Hurler, Morquio y otras) • Síndrome de Goldenhar (displasia oculoauriculovertebral) • Picnodisostosis • Síndrome de Treacher-Collins-Franceschetti • Síndrome de Turner • Hemihipertrofia facial (Curtius Steiner) • Atrofia hemifacial (Romberg) • Acondroplasia • Aracnodactilia (Marfan) • Síndrome aglosia-adactilia
Síndromes con paladar hendido
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Pierre-Robin • Acrocefalosindactilia (Apert) • Enanismo diastrófico • Deleción del cromosoma 18, incluido anillo • Síndrome de Seckel • Trisomía 13 • Síndrome de Lejeune • Síndrome de Klinefelter • Síndrome de paladar hendido medio • Displasia oculodentodigital • Síndrome orofaciadigital • Síndrome otopalatodigital • Pterigion poplíteo, fosetas labiales, labio leporino y paladar hendido
Síndromes con prognatismo
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Waardenburg • Síndrome de Rieger • Displasia metafisaria • Disostosis craneofacial (enfermedad de Crouzon) • Disostosis cleidocraneal • Osteogénesis imperfecta tardía

Tabla 5. Alteraciones maxilares en los síndromes polimalformativos ⁽¹⁰⁹⁾.

A nivel clínico estos pacientes presentan problemas con la alimentación (en dependencia del grado), con dificultad para la succión directa y la posibilidad de aspiración con la deglución. Pueden añadir otros trastornos según la afectación, como otitis media de repetición, hipoacusia, alteraciones en la dentición o del desarrollo facial.

La triada de retrognatia severa, posicionamiento de la lengua en situación posterior y superior (con la consecuente imposibilidad de cierre del paladar posterior) y fisura palatina recibe el nombre de **secuencia Pierre Robin**. Puede causar problemas en la succión y alimentación, con afectación en el crecimiento postnatal. Suele requerir intervención quirúrgica para su reparación, que en la mayoría de las veces se realizará en diferentes tiempos para poder proporcionar la mayor funcionalidad posible y reparación estética. El tratamiento inicial puede ser la fijación lingual al paladar inferior para evitar atragantamientos y asfixias por la oclusión lingual ⁽¹¹⁰⁾. Otras instituciones, en cambio, realizan distracciones mandibulares con fijadores externos⁽¹¹¹⁾. Pacientes con esta secuencia pueden asociar reflujo gastroesofágico ⁽¹¹²⁾ y pérdida de la audición conductiva.

Fisura palatina

La fisura palatina es un defecto de la formación del paladar por la fusión incompleta del paladar secundario y puede afectar a los paladares blando y duro. Su diagnóstico prenatal es complicado, realizándose con más facilidad en el caso de asociar labio leporino. Requiere, así mismo, intervención quirúrgica.

Otras malformaciones de los labios

La hendidura en el labio superior suele ser más frecuente que en el labio inferior por la fusión de sus componentes en la embriogénesis. Puede asociar o no afectación del paladar ⁽¹¹³⁾.

La **microstomia** se refiere a la unión de labio superior e inferior. Cuando es completa el resultado es la astomia. La microstomia se puede ver asociada con formas severas de holoprosencefalia y en el síndrome fetal por afectación por valproato, trisomía del 18 y síndrome de Hallermann-Streiff⁽¹¹⁴⁾.

La **macrostomia** puede ocurrir como una malformación asociada a los síndromes de Angelman, Morquio, Noonan, Beckwith-Wiedemann, Treacher-Collins y Willians⁽¹¹⁴⁾.

Otras malformaciones de la lengua

La **macroglosia** es una elongación de la lengua que, a diferencia de la glosoptosis, se refiere a un tamaño normal de la lengua en una cavidad oral pequeña. Se suele ver asociada al síndrome de Beckwith-Wiedemann y al hipotiroidismo.

Otras malformaciones de la cavidad oral pueden considerarse malformaciones menores, como los quistes de las glándulas salivares, mucocelos que son pseudoquistes de las pequeñas glándulas salivares o rínulas que provienen de los conductos sublinguales y submandibulares. Algunos de estos precisan escisión quirúrgica para su resolución

2.7.7. Malformaciones del aparato digestivo

Las malformaciones del aparato digestivo las presentan 14,5 de cada 10.000 embarazos⁽⁸⁵⁾.

Atresia esofágica

La atresia de esófago (con o sin fístula traqueoesofágica) tiene una incidencia aproximada de 1 de cada 3.500 embarazos⁽¹¹⁵⁾.

La atresia esofágica puede asociar una fístula traqueoesofágica. Todavía no hay una teoría universalmente aceptada que explique la embriología esofágica y la anormalidad del desarrollo que originan la atresia, aunque se cree que estas malformaciones se originan por una aberración en la separación de los sistemas respiratorio y digestivo del feto, ya que el esófago y la tráquea se desarrollan a partir

de un derivado común del intestino delgado ⁽¹¹⁶⁾. Se puede encontrar asociada a otro tipo de malformaciones mayores y en un 8% de los casos pueden estar presentes dentro de síndromes más complejos como el síndrome de Down, asociación VATER (defectos vertebrales, ano imperforado, fístula traqueoesofágica, displasia renal y radial) y asociación CHARGE (coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, anomalías óticas y genitales) ⁽¹¹⁷⁾.

Uno de los signos más tempranos que puede ayudar al diagnóstico prenatal es el polihidramnios materno que, aunque resulta algo inespecífico, se puede encontrar hasta en el 30-50% de los casos, aumentando hasta el 85% si nos encontramos ante atresia de esófago tipo I ⁽¹¹⁸⁾. En los neonatos con atresia de esófago la sintomatología empieza inmediatamente después del nacimiento con una imposibilidad para deglutir que se manifiesta con aumento de las secreciones, babeo, cianosis y signos de dificultad respiratoria. Todos estos síntomas suelen exacerbarse al dar alimentación. Dependiendo de la altura de la fístula se generará una clínica de distensión gástrica o dificultad respiratoria neonatal con aspiración gástrica por el paso del contenido digestivo al árbol respiratorio. En ocasiones defectos menores pueden no presentar sintomatología en el periodo neonatal, dando una clínica de síntomas respiratorios recurrentes.

El diagnóstico se realiza con el paso de una sonda nasogástrica, que en los neonatos afectados no podrá pasar más de 10-15 cm. Se confirma con una radiografía antero-posterior en la que se observa la sonda enrollada en la parte superior del esófago. Como en muchas ocasiones esta malformación se encuentra asociada a otras, se recomienda ampliar el estudio con la realización de ecocardiograma, ecografía abdominal, radiografía de columna vertebral y cariotipo.

El tratamiento de elección es quirúrgico con la realización de ligadura y sección de la fístula con anastomosis termino-terminal de los extremos esofágicos cuando lo permiten las características de la estenosis.

Atresia duodenal

La atresia y la estenosis duodenal congénita presentan el mismo signo de alarma de manera fetal, manifestándose por un polihidramnios materno en el 50% de los casos o como una doble imagen pseudoquística rellena de líquido que corresponde al estómago y duodeno fetales ⁽¹¹⁸⁾. Se caracteriza por una clínica de vómitos biliosos o de contenido gástrico en dependencia de la altura de la obstrucción, abombamiento epigástrico con excavación del resto y afectación nutricional.

El diagnóstico se realiza con la típica imagen del “signo de la doble burbuja” en la radiografía de abdomen, con la presencia de doble cámara de aire con ausencia total o parcial de aire en el resto del abdomen, según sea una atresia o una estenosis.

La etiología de la obstrucción puede ser intrínseca (producida por una alteración en la recanalización de la luz duodenal) o extrínseca (secundarias a otras malformaciones, como pueden ser el páncreas anular, la malrotación intestinal o las alteraciones vasculares).

Atresia del intestino delgado

La atresia intestinal es la anomalía obstructiva congénita más frecuente, siendo la de intestino delgado la más prevalente, constituyendo un 90% de los casos ⁽¹¹⁹⁾.

No se trata de una alteración a nivel del desarrollo del tubo digestivo embrionario, sino que la afectación suele deberse a un accidente vascular mesentérico secundario a una invaginación, vólvulo intestinal, hernia interna o afectación por drogas o fármacos vasoactivos durante la gestación ⁽¹¹⁹⁾.

La clínica suele consistir en vómitos de contenido biliar con antecedente de polihidramnios y un retraso en la eliminación de meconio. En la radiografía simple

de abdomen se pueden ver niveles hidroaéreos y ausencia de gas en partes distales de intestino delgado ⁽¹²⁰⁾. La confirmación se realiza con enema opaco.

El tratamiento es quirúrgico, con anastomosis termino-terminal según la altura de la obstrucción.

Atresia o estenosis anorrectal

El subgrupo más frecuente dentro de las malformaciones digestivas lo constituye la atresia o estenosis anorrectal ⁽⁸⁵⁾. Comprende un espectro de defectos anales que van desde una membrana que obstruye el orificio anal hasta una atresia de longitud variable del conducto anal al recto o a ambas estructuras. Suele tener importantes consecuencias clínicas y requerir tratamiento quirúrgico. Puede asociar o no fístula anal ⁽¹²¹⁾.

Atresia del conducto biliar

La forma más frecuente es la atresia biliar extrahepática, que consiste en la obstrucción de los conductos a nivel de o por encima del hilio hepático. Puede ser producida por una infección hepática al final del desarrollo fetal.

Enfermedad de Hirschprung

La incidencia de la enfermedad de Hirschsprung se estima en 1 caso de cada 5.000 embarazos ⁽¹²²⁾. Se debe a trastornos en la inervación intestinal que provocan dismotilidad con falta de relajación, lo que impide el tránsito normal y su evacuación intestinal. El síntoma principal es el estreñimiento con retraso de la eliminación de meconio y puede estar acompañado de clínica de obstrucción intestinal: distensión abdominal progresiva que se alivia con estimulación rectal o enemas cuidadosos y vómitos claros que viran a biliosos.

Páncreas anular

Es una malformación que constituye un anillo de tejido pancreático que rodea, parcial o totalmente, al duodeno. Está causada por la fusión, a nivel embriológico, de la parte ventral del páncreas al realizar la rotación intestinal para su formación. La persistencia de esta estructura es la que realiza la atresia duodenal, por lo que en muchos casos estas malformaciones se encuentran asociadas. Así mismo, se ven relacionadas con malformaciones cardíacas, imperforación anal y síndrome de Down. El cuadro clínico se manifiesta como obstrucción duodenal en el periodo neonatal y en edades posteriores como un síndrome ulceroso, pancreatitis aguda o vómitos recurrentes⁽¹²³⁾. El diagnóstico de confirmación postnatal suele ser ecográfico y precisa de tratamiento quirúrgico para su corrección.

Hernia diafragmática

En segundo lugar, en frecuencia se encuentra la hernia diafragmática, que se define como el desplazamiento del contenido abdominal dentro del tórax a través de un defecto diafragmático por fusión incompleta o por hipoplasia. Pueden ser bilaterales con un mal pronóstico y lo más frecuente es que sean anteriores, con herniación a través del orificio de Morgagni. Las estructuras más comúnmente herniadas son: intestino delgado, estómago, parte del colon descendente, riñón izquierdo y lóbulo izquierdo del hígado, ocupando el lado izquierdo del tórax y provocando hipoplasia pulmonar. Pueden asociar otras patologías como malrotación intestinal, malformaciones cardíacas o anomalías genitourinarias⁽¹²⁴⁾.

Otras malformaciones del aparato digestivo

La **malrotación intestinal** se debe a que en el desarrollo embriológico el intestino experimenta una rotación completa en sentido antihorario, tomando por eje la arteria mesentérica superior. Puede haber una detención en la rotación intestinal y

provocarse una compresión a diferentes niveles, causando afectación a diferentes alturas intestinales. El tratamiento suele ser quirúrgico.

2.7.8. Malformaciones de la pared abdominal

Las malformaciones de la pared abdominal son poco frecuentes. La gastrosquisis y el onfalocele resultan de la eventración de vísceras a través de un defecto de la pared abdominal. Tienen una alta mortalidad prenatal y neonatal.

Gastrosquisis

La gastrosquisis es un defecto de espesor total de la pared justo a la derecha de la inserción normal del cordón umbilical, en el cual una cantidad variable de intestino y parte de otros órganos intraabdominales se hernian por fuera de la pared abdominal sin un saco o membrana que los cubra. El diagnóstico de gastrosquisis en la ecografía prenatal se realiza cuando se observan las asas intestinales libres, no cubiertas por peritoneo, flotando en el líquido amniótico.

Onfalocele

El onfalocele es un defecto de la línea media de la pared, de tamaño variable, con herniación visceral cubierta por una membrana de peritoneo en la superficie interna, amnios en la externa y gelatina de Wharton entre ambas. Si los defectos son grandes podrían estar acompañados de una protrusión masiva de contenido abdominal o de otros defectos de cierre como la extrofia vesical.

El diagnóstico por ultrasonido se realiza por la persistencia de la herniación umbilical después de las 12 semanas de gestación. Se observa la presencia de una herniación central con la inserción del cordón umbilical en su ápice y está cubierta por una membrana de peritoneo ⁽¹²⁵⁾.

Es más probable que el onfalocele esté asociado con otras anomalías e incluso puede tener más relación con otros síndromes cromosómicos o genéticos, en comparación con otros defectos de la pared abdominal como la gastrosquisis. Hasta en un 45-88% se puede asociar con otras anomalías como cardiopatías congénitas, malformaciones del sistema genitourinario, gastrointestinal, musculoesqueléticos, del tubo neural y del cuello. Las anomalías cromosómicas están presentes en el 40-60% de los fetos con onfalocele e incluyen trisomías 18, 13 y 21, Turner, Klinefelter y síndromes con triploidía. En los defectos pequeños las alteraciones cromosómicas pueden llegar al 60%, en los defectos grandes solo el 5% ⁽¹²⁶⁾.

2.7.9. Malformaciones urinarias

Tercer grupo de malformaciones más frecuentes después de las malformaciones cardíacas y de las alteraciones de las extremidades, afectando a 27 de cada 10.000 embarazos ⁽⁸⁵⁾. Representan un 30-50% del total de las malformaciones fetales ⁽¹²⁷⁾.

Resultan de un fallo en el desarrollo de la nefrona provocando displasia renal, disgenesia del tubo renal u otros tipos de afectación renal. Pueden ser secundarias a alteraciones genéticas. Así mismo, se ha visto un aumento de incidencia por exposición a agentes teratógenos y carencias nutricionales, como puede ser la vitamina A ⁽¹²⁸⁾.

Agenesia renal

La agenesia renal se define como la ausencia del parénquima renal. Tiene mayor incidencia en el sexo masculino que en el femenino, con 1,7:1 ⁽¹²⁹⁾. La agenesia renal unilateral es más frecuente que la bilateral, presentando esta última una alta mortalidad. En general, la agenesia renal unilateral afecta más frecuentemente al riñón izquierdo y no suele presentar sintomatología, aunque puede asociarse a otras anomalías genitales. Puede formar parte de síndromes más complejos, como el

síndrome de VATER (malformación vertebral, anal, fístula traqueoesofágica y anomalías renales), Melnick-Fraser o BOR (hipoacusia, fístulas braquiales, nódulos u hoyuelo en pabellón auricular y aplasia renal) o síndrome riñón-coloboma (hipoplasia renal, reflujo vesico-ureteral y coloboma en el nervio óptico).

Síndrome de Potter

El síndrome de Potter se caracteriza por un defecto primario con insuficiencia renal (agenesia renal bilateral), fenotipo característico con ojos ampliamente separados, con pliegues epicantos, puente nasal amplio, implantación baja de las orejas y retrognatia, malformaciones en las extremidades como luxación de cadera y pie zambo e hipoplasia pulmonar. Es incompatible con la vida ⁽¹³⁰⁾.

Displasia renal

La displasia renal se caracteriza por la presencia de malformaciones en el tejido renal por desorganización celular, indiferenciación, presencia de tejido anormal, disminución del número de nefronas o metaplasia celular con presencia de hueso o cartílago ⁽¹³¹⁾. El riñón aplásico consiste en un pequeño nódulo de tejido fibroso, indiferenciado y no funcionante. La hipoplasia renal se define como un riñón congénitamente disminuido de volumen, peso y talla. Puede presentar tejido histológico completamente normal, disminución del número de nefronas o asociar displasia, pudiendo ser esta quística.

La displasia bilateral suele diagnosticarse más precozmente que la unilateral, especialmente si hay presencia de oligoamnios. Ecográficamente puede apreciarse un aumento de la ecogeneidad por una afectación del parénquima renal, pobre diferenciación corticomedular y presencia de quistes.

Displasia renal multiquística

Se caracteriza por la presencia de múltiples quistes que ocupan el parénquima renal, provocando una alteración en la función renal por la ausencia de parénquima renal normal. Es un riñón no funcional y pueden asociarse anomalías en el contralateral. Si la afectación es bilateral es incompatible con la vida. La evolución suele dar lugar a la desaparición de los quistes con reabsorción de los mismos. Está descrito algún caso de degeneración tumoral sobre displasia renal y se discute la necesidad de la exéresis quirúrgica ⁽¹³²⁾. La displasia quística familiar es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la presencia de quistes en la corteza y en la médula.

Hidronefrosis congénita

Es la más frecuente de las malformaciones urinarias. Se define como dilatación de la pelvis y de los cálices renales provocando una afectación de la vía excretora alta, con la consiguiente repercusión morfológica y funcional sobre el riñón, que puede abocar en una nefropatía obstructiva ⁽¹³³⁾.

El diámetro de la pelvis renal varía según la edad gestacional; según el grado de dilatación se podrá orientar mejor acerca del pronóstico a largo plazo. En el segundo trimestre diámetros de entre 4-5 mm se considerarán de bajo grado, hidronefrosis moderada será definida como diámetros entre 4-10 mm y diámetros mayores de 10 mm se asocian con un riesgo alto de presentar otras malformaciones en el riñón o sistema urinario ⁽¹³⁴⁾.

Se presenta dos veces más en hombres que en mujeres y se da de forma bilateral en el 20-40% de los casos ⁽¹³⁵⁾.

La hidronefrosis puede ser secundaria a la dilatación del sistema calicial por una uropatía obstructiva o deberse a un proceso no obstructivo como podría ser el reflujo vesicoureteral, megauréteres o por el síndrome de Prune Belly. Muchos de los diagnósticos precoces fetales suelen ser transitorios, normalizándose en las ecografías posteriores.

En un metaanálisis en el que se incluyeron 1.678 niños diagnosticados de hidronefrosis se apreció que en la evaluación postnatal se encontró una causa asociada en 1 de cada 3 pacientes⁽¹³⁶⁾. La afectación más común fue la obstrucción de la unión ureteropélvica, que apareció con más frecuencia cuanto mayor era el grado de hidronefrosis. La segunda más frecuente fue el reflujo vesicoureteral, sin presentar asociación con el grado de hidronefrosis.

Se considera patológico un diámetro mayor de 10 mm al nacimiento, precisando estos fetos un seguimiento postnatal. Las dilataciones moderadas (5-9 mm) suelen asociar reflujo vesicoureteral mientras que cuando son mayores de 10 mm se correlacionan con estenosis pieloureteral.

Clasificación de las dilataciones del tracto urinario fetal según el diámetro anteroposterior de la pelvis renal.		
Dilataciones fisiológicas		<ul style="list-style-type: none"> • Antes de las 33 semanas < 4mm. • A partir de las 33 semanas < 7mm.
Dilataciones patológicas	○ Leves	<ul style="list-style-type: none"> • Antes de las 33 semanas: entre 4 y 14mm. • A partir de las 33 semanas: entre 7 y 14mm
	○ Moderadas-severas:	<ul style="list-style-type: none"> • Igual o mayor de 15mm con parénquima renal normal o patológico.
La presencia de caliectasia será considerada siempre como patológica. La visualización del uréter indica que la dilatación es moderada-severa.		

Tabla 6. Clasificación de las dilataciones del tracto urinario fetal según el diámetro anteroposterior de la pelvis renal⁽¹²⁷⁾.

Extrofia vesical

La extrofia vesical es la vejiga expuesta a través de un defecto de la pared abdominal infraumbilical. Su incidencia es de 1 de cada 10.000-50.000 recién nacidos vivos, apareciendo principalmente en varones. La extrofia completa de la vejiga se asocia a epispadias y separación amplia de los huesos púbicos. El tratamiento es quirúrgico en diferentes etapas.

Válvulas de uretra posterior

La obstrucción causada por estas válvulas no suele ser completa; sin embargo, la repercusión sobre todo el aparato urinario suele ser muy grave con dilatación de la vejiga, uréteres, pelvis y cálices renales. Puede precisar tratamiento quirúrgico intraútero si existe afectación bilateral renal con importante compresión ⁽¹³²⁾.

Síndrome de la pasa o de Prune Belly

El síndrome de la ciruela pasa (síndrome Prune Belly) es una entidad poco frecuente, con una prevalencia mayor en el sexo masculino que en el femenino (20:1). Se caracteriza por la ausencia de la pared abdominal en forma completa o parcial, criptorquidia y anomalías del tracto urinario. En ocasiones también se asocia a algunas anomalías ortopédicas de las extremidades superiores.

Otras

El **riñón en herradura** está presente en 1 de cada 400-500 recién nacidos vivos, siendo poco frecuente en el sexo femenino. No suele presentar manifestaciones clínicas asociadas y su diagnóstico es casual o en contexto del estudio de infecciones urinarias de repetición o masa abdominal.

Existen otras malformaciones de las vías urinarias como la duplicidad pélvica y ureteral, la ectopia ureteral y anomalías de la unión pieloureteral.

2.7.10. Malformaciones del aparato genital

Hipospadias

El hipospadias es una malformación frecuente; aparece en 1 de cada 300 neonatos varones. Se caracteriza por la presencia del orificio uretral externo en la superficie ventral del glande del pene o en la superficie ventral del cuerpo del pene (hipospadias peneano). La etiología no está clara, pudiendo tener relación a nivel genético con afectación del cromosoma Y, agentes externos como la ingesta por la madre de andrógenos o tratamiento con ácido valproico. Aumenta la incidencia en fetos concebidos mediante FIV, atribuyéndose a la toma de hormonas por el protocolo de fertilización. El tratamiento es quirúrgico y el momento y la técnica dependerán según la afectación y el tipo de hipospadias.

El **epispadias** ocurre cuando la uretra se abre en la superficie dorsal del pene. La orina se expulsa por la raíz del pene malformado.

Sexo indeterminado

Ambigüedad genital al nacimiento que no corresponde al sexo fenotípico. Puede incluir mujer, hombre real o pseudohermafroditismo.

2.7.11. Malformaciones de las extremidades

Las malformaciones de las extremidades tienen una frecuencia de 35,5 de cada 10.000 embarazos ⁽⁸⁵⁾.

Puede significar una falta de desarrollo parcial o completo de las extremidades o a la deformidad de las mismas. Es frecuente la asociación con otras malformaciones. El tratamiento puede ser estético o funcional. Los niños suelen adaptarse a usar el miembro malformado, como es el caso de la camptodactilia.

Las malformaciones de las manos se producen entre la cuarta y la octava semana de gestación, son relativamente frecuentes y en la mayoría de las ocasiones son menores. Pueden ocurrir hasta en un 1 a 2% de los recién nacidos vivos. La etiología de las alteraciones de la mano es muy variada y puede ocurrir de manera esporádica o asociado a algún síndrome.

Reducción de extremidades

La reducción de extremidades suele tener una etiología desconocida y suelen ser defectos que se presentan de manera aislada. La expresión máxima es la ausencia completa de los miembros (amelia), pasando por ausencias de partes intercalares, ausencia de mano/pie o las menos graves, que son la hipoplasia de falanges.

Pie zambo

El pie zambo o pie equinovaro es la patología congénita más frecuente del pie. Se caracteriza por presentar el pie en equino, con contractura del tendón de Aquiles y el talón con una deformidad en varo. El antepié se encuentra en aducción⁽¹³⁷⁾.

Displasia de cadera

La luxación congénita de cadera o la displasia del desarrollo de la cadera se presenta por la separación de la cavidad de la cadera y del fémur, debido a que la cavidad no es lo suficientemente profunda para sostener la cabeza del fémur.

Es más frecuente en el sexo femenino, en recién nacidos en posición podálica y en recién nacidos con familiares de primer grado afectos.

Polidactilia

La polidactilia es la segunda alteración de las extremidades más frecuente, haciendo referencia a la presencia parcial o total de dedos supernumerarios ⁽¹³⁸⁾. Ocurre de manera esporádica y su incidencia es de 8 de cada 100.000 embarazos ⁽⁸⁵⁾.

Sindactilia

La sindactilia es una patología con una prevalencia de 1 de cada 2.500 nacidos vivos. Se define como la presencia de tejido interdigital a lo largo de la longitud de los dedos, ya sea parcial o completa. El objetivo del tratamiento es funcional y estético ⁽¹³⁹⁾.

Artrogriposis múltiple congénita

Displasia articular sistemática caracterizada por rigideces articulares múltiples congénitas, debido a hipoplasia de la musculatura que con cierta frecuencia se asocian a deformidades de las manos y pies.

La etiología no es completamente conocida. En ocasiones la afectación también se produce en los nervios de las articulaciones afectas.

2.7.12. Malformaciones musculoesqueléticas

Displasia tanatofórica

La displasia tanatofórica es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por macrocefalia, prominencia frontal, depresión del puente nasal, tórax en forma de campana, hipoplasia pulmonar y acortamiento de las extremidades. Estos niños evolucionan hacia la muerte.

Síndrome de Jeune

El síndrome de Jeune tiene un mal pronóstico, puesto que los pacientes afectados presentan una displasia torácica asfixiante.

Acondroplasia

Los niños con acondroplasia presentan alteraciones de crecimiento con talla baja desproporcionada. Pueden asociar disfunción del oído medio y arqueamiento de las piernas⁽¹⁴⁰⁾. La causa más frecuente de morbilidad que pueden verse asociadas son las alteraciones neurológicas: hidrocefalia, compresión cervicomedular, estenosis del canal lumbar, hidrosiringomielia...

Craneosinostosis

La craneosinostosis es una malformación producida por el cierre precoz de las suturas craneales. Según la sutura afecta, se distinguen diferentes tipos.

Se acepta que la causa de las craneosinostosis simples es multifactorial, con un origen heterogéneo desde el punto de vista etiológico. Se postula que las craneosinostosis no sindrómicas tienen un componente genético con interacciones entre genes y factores ambientales. Junto a los factores mecánicos (como la restricción del movimiento fetal, compresiones por gestaciones múltiples, anomalías anatómicas uterinas...), se reconocen así mismo causas relacionadas con trastornos en la hidrodinámica del LCR, teratógenos o malformaciones del SNC que limitan la expansión de las vesículas telencefálicas. En la actualidad, se acepta la relación con una base genética en las craneosinostosis simples con los genes *Msx2*, *FGFR1*, *FGFR2* y *FGF3*⁽¹⁴¹⁾.

Suele precisar tratamiento neuroquirúrgico en los primeros meses de vida para evitar complicaciones neurológicas secundarias a la hipertensión intracraneal.

Síndrome de bridas amnióticas

El síndrome de bridas amnióticas está causado por la destrucción precoz del amnios formándose bandas que comprimen diferentes partes. La presentación más típica consiste en anillos que comprometen los miembros, amputaciones digitales asimétricas y pseudosindactilia ⁽¹⁴²⁾.

2.7.13.Otras

Asplenia

Queda definida como la ausencia de bazo. Frecuentemente se asocia a otras malformaciones, sobre todo cardíacas (dextrocardia, transposición de los grandes vasos, drenaje venoso anómalo, canal AV...), presentando una alta mortalidad ⁽¹⁴³⁾.

Situs inversus

Hace referencia a la disposición en espejo con respecto a la normalidad de corazón, estómago y bazo (a la derecha) e hígado (a la izquierda). Esta malformación puede ir asociada a otras malformaciones, como cardiopatías congénitas graves y a otras enfermedades genéticas poco frecuentes (síndrome de Kartagener o de Ivermak) siendo más prevalente en el sexo masculino.

Siameses

Esta afección ocurre cuando existe un fallo en la división del óvulo en dos después del día 13 desde la fecundación ⁽¹⁴⁴⁾. Presenta un ratio del sexo femenino frente al masculino de 3:1. El diagnóstico se suele hacer de manera prenatal antes de la semana 12 de gestación por la falta de separación en los cuerpos y en los contornos de la piel de ambos fetos.

El pronóstico dependerá de los órganos afectados por esta fusión. En ocasiones puede ser algo superficial o afectar a estructuras vitales como puede ser corazón o cerebro.

Afectación de la piel

Las genodermatosis integran el gran grupo de las enfermedades raras cutáneas, poco frecuentes y de difícil diagnóstico; son causa frecuente de estigmatización de las personas que las padecen. Entre ellas se pueden citar: ictiosis, epidermólisis bullosa, mastocitosis, neurofibromatosis, displasia ectodérmica, queratodermia palmoplantar, síndrome de Ehlers-Danlos, incontinencia pigmenti, pitiriasis rubra pylaris, xeroderma pigmentoso, epilófa, enfermedad de Darier o tumores vasculares, entre otras ⁽¹⁴⁵⁾.

Las más frecuentes en este gran grupo son las ictiosis, la neurofibromatosis (NF) y la epidermólisis bullosa (EB) ⁽¹⁴⁶⁾.

2.7.14. Síndromes teratógenos con malformaciones

Fetopatía alcohólica

Se define como un patrón caracterizado por malformaciones faciales, retraso del crecimiento y diversas alteraciones del neurodesarrollo ⁽¹⁴⁷⁾. Se considera la primera causa prevenible de defectos congénitos y deficiencia mental ⁽¹⁴⁸⁾. Es difícil estimar las cifras de frecuencia del SAF (síndrome alcohólico fetal) puesto que la información de la ingesta de alcohol puede no ser reconocida o retrospectiva. Se estima que el 4-15% de los hijos de mujeres que consumen alcohol en grandes cantidades durante la gestación estarán afectados por el SAF completo ⁽¹⁴⁹⁾.

Para el diagnóstico se usan los criterios del Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos.

Crterios diagnsticos del IOM para los FASD

- I. SAF con exposicin materna al alcohol confirmada (requiere todos los criterios A-D).
- A. Exposicin materna al alcohol confirmada.
 - B. Presencia de dos o ms anomalas faciales menores de las siguientes:
 - 1. Fisuras palpebrales cortas (centil 10 o menos) .
 - 2. Labio superior fino (puntuacin 4 o 5 segn la gua labio/filtro).
 - 3. Filtro liso (puntuacin 4 o 5 segn la gua labio/filtro).
 - C. Evidencia de retraso del crecimiento prenatal o postnatal.
 - 1. Talla o peso en el centil 10 o menos.
 - D. Uno o ambos criterios de evidencia de crecimiento cerebral deficitario o morfognesis anormal:
 - 1. Anomalas estructurales cerebrales.
 - 2. Permetro craneal en el centil 10 o menos.
- II. SAF sin exposicin materna al alcohol confirmada: I.B, I.C e I.D segn criterios previos.
- III. SAF parcial con exposicin materna al alcohol confirmada (requiere todos los criterios A-C).
- A. Exposicin materna al alcohol confirmada.
 - B. Presencia de dos o ms anomalas faciales menores de las recogidas en IB.
 - C. Presencia de al menos una de las siguientes:
 - 1. Evidencia de retraso del crecimiento prenatal o postnatal (idem I.C).
 - 2. Uno o ambos criterios de evidencia de crecimiento cerebral deficitario o morfognesis anormal (idem I.D).
 - 3. Evidencia de un patrn complejo de anormalidades cognitivas y conductuales no concordantes con el nivel de desarrollo que no pueden explicarse por s solas por una predisposicin gentica, familiar o ambiental.
 - a) Este patrn incluye una marcada afectacin en la ejecucin de tareas complejas (solucin de problemas, planificacin, juicio, abstraccin, metacognicin y aritmtica); dficit en el lenguaje receptivo y expresivo; y alteraciones del comportamiento (dificultades con los modales, labilidad emocional, disfuncin motora, problemas acadmicos y pobre interaccin social).
- IV. SAF parcial sin exposicin materna al alcohol confirmada: IIIB y IIIC segn criterios previos.
- V. ARBD (requiere todos los criterios A-C).
- A. Exposicin materna al alcohol confirmada.
 - B. Presencia de dos o ms anomalas faciales menores de las recogidas en I.B.
 - C. Defectos congénitos estructurales en una o ms de las siguientes categoras, incluyendo malformaciones y displasias (si el paciente presenta slo anomalas menores son necesarias dos de ellas): cardiacas: defectos septales interauriculares, defectos septales interventriculares, grandes vasos aberrantes, anomalas cardiacas conotruncales; óseas: sinostosis radioulnar, defectos de la segmentacin vertebral, contracturas de las grandes articulaciones, escoliosis; urinarias: aplasia/hipoplasia/displasia renal, riñn en herradura/duplicacin ureteral; oftalmolgicas: estrabismo, ptosis, anomalas vasculares retinianas, hipoplasia del nervio ptico; auditivas: prdida auditiva neurosensorial o de conduccin; anomalas menores: uas hipoplásicas, clinodactilia en el quinto dedo corto, pectus carinatum/excavatum, camptodactilia, anomalas de los pliegues palmares, errores de refraccin, rotacin auricular posterior.
- VI. ARND (requiere A y B).
- A. Exposicin materna al alcohol confirmada.
 - B. Al menos una de las siguientes:
 - 1. Uno o ambos criterios de evidencia de crecimiento cerebral deficitario o morfognesis anormal (idem I.D).
 - 2. Evidencia de un patrn complejo de anormalidades cognitivas y conductuales recogidas en III.C.3.a.

RBD: trastornos congénitos relacionados con el alcohol; ARND: trastornos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol; FASD: trastornos del espectro alcohólico fetal; IOM: Instituto de Medicina; SAF: sndrome alcohólico fetal.

Tabla 7 Crterios diagnsticos del IOM para los FASD ⁽¹⁵⁰⁾.

Síndrome por valproato

El síndrome por valproato es un conjunto de defectos congénitos que puede ocurrir cuando existe exposición fetal al ácido valproico. Se caracteriza por dismorfismo facial, anomalías congénitas y retraso del desarrollo. El retraso en el crecimiento intraútero aparece en el 10% de los casos. Presenta un fenotipo facial característico con frente ancha, craneosinostosis metópica, epicantus, nariz pequeña y ancha, labio superior largo con bordes delgados y labio inferior grueso ⁽¹⁵¹⁾. Las malformaciones congénitas que asocia con más frecuencia son: defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas (defectos del tabique ventricular), labio leporino, malformaciones en los genitales (hipospadias con testículos ascendidos) y defectos de las extremidades.

Síndrome por warfarina

Es una afección cada vez menos frecuente por la prevención realizada para evitar su consumo durante el embarazo. Se debe sustituir este fármaco por otro anticoagulante en el momento de la concepción. Las anomalías físicas se manifiestan de manera más severa si el consumo ocurre durante el primer trimestre, siendo la afectación del sistema nervioso central más importante cuando el consumo se da durante el segundo y el tercer trimestre. Es dosis dependiente.

Las anomalías incluyen bajo peso al nacer, retraso del crecimiento intrauterino, retraso mental, afectación musculoesquelética con malformación de huesos, cartílago y articulaciones, sordera y microcefalia ⁽¹⁵²⁾.

Infecciones maternas con malformación fetal

La transmisión de infección de la madre al feto intraútero ocurre por la propagación hematológica como resultado de la viremia, bacteriemia o la parasitemia materna.

Agentes responsables de malformación congénita por infección intrauterina pueden ser: *Treponema pallidum* (sífilis), VIH, rubéola, *Plasmodium falciparum* (malaria), hepatitis B, *Tripanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), *Escherichia coli* (bacteriuria asintomática), estreptococos del grupo B, virus zoster (varicela), virus herpes simple tipo I o II, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus, parvovirus, hepatitis C y *Listeria monocitogenes*⁽¹⁵³⁾.

Las medidas universales para prevenir las infecciones durante el embarazo son: evitar el contacto con adultos con síntomas respiratorios o similares a la gripe, abstención sexual con pareja de riesgo sin protección, evitar contacto sanguíneo, evitar contacto con niños con síntomas respiratorios, exantemas cutáneos o menores de 3 años, realizar un consumo, manipulación y procesamiento de alimentos y agua de manera correcta y con precaución, mantener cuidado con riesgos ambientales con la manipulación de tierra y heces de animales y extremar la precaución de contagio infeccioso en trabajos de riesgo⁽¹⁵⁴⁾.

2.7.15. Microdeleciones y síndromes genéticos

Los síndromes de microdeleción son definidos como un grupo de desórdenes clínicamente reconocibles caracterizados por una pequeña (< 5Mb) deleción de un segmento cromosomal que abarca múltiples genes asociados a enfermedades, cada uno contribuyendo al fenotipo de manera independiente⁽¹⁵⁵⁾.

La pérdida de un fragmento cromosómico puede presentar consecuencias clínicas en dependencia del tamaño del segmento perdido y en las funciones de los genes que contenga. Para su diagnóstico se precisa de técnicas de citogenética molecular como la Hibridación Fluorescente *in situ* (FISH), que se ha convertido en una prueba de diagnóstico estándar para las microdeleciones más comunes conocidas. Los síndromes clínicamente bien descritos, para los que la participación de múltiples genes involucrados en la enfermedad ha sido establecida, o se sospecha fuertemente

de ellos incluyen: el síndrome velocardiofacial (microdeleción 22q11), el síndrome de William (microdeleción 7q11), neurofibromatosis tipo I (microdeleción 17q11), síndrome de Smith-Magenis (microdeleción 17p) y el síndrome de la microdeleción 8p.

Síndrome velocardiofacial

El síndrome velocardiofacial es la deleción intersticial conocida más frecuente que se halla en el hombre con una incidencia de 1 en 4000 nacimientos vivos⁽¹⁵⁶⁾. La mayoría de las deleciones son resultado de un evento de novo, aunque probablemente 5-10% son heredadas⁽¹⁵⁷⁾. Varios nombres diagnósticos se han usado para este síndrome, incluyendo síndrome de Di George (DGS)⁽¹⁵⁸⁾, síndrome facial de anomalía conotruncal o síndrome de Takao⁽¹⁵⁹⁾, síndrome de Shprintzen⁽¹⁶⁰⁾ y síndrome de la deleción 22q11⁽¹⁶¹⁾.

Las estructuras primariamente afectadas en el VCFS incluyen el timo, la glándula paratiroidea, arco aórtico, arterias arco branquiales y la cara.

Síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman

El síndrome de Prader-Willi (PWS) es un desorden multisistémico complejo que se caracteriza por una variedad de peculiaridades clínicas⁽¹⁶²⁾.

El fenotipo clínico incluye hiperfagia, desarrollo de obesidad en infancia, hipotonía severa, apariencia facial típica, hipogonadismo con ausencia de desarrollo en la pubertad, baja estatura, manos y pies pequeños y retraso en algunas características importantes del desarrollo. Los rasgos faciales típicos incluyen frente pequeña, ojos con forma de almendra, micrognatia, labio superior delgado y comisuras de la boca hacia abajo⁽¹⁶³⁾.

Las características faciales típicas del síndrome de Angelman (AS) incluyen: braquicefalia, microcefalia, boca grande con dientes espaciados, prognatismo mandibular, hipoplasia medifacial, ojos azules y hundidos e hipopigmentación. Este conjunto facial se vuelve aparente entre las edades de uno a cuatro años y hay un endurecimiento facial con la edad. Los pacientes con AS muestran ataxia troncal e hipotonía, con hipertonía de los miembros y con un alto riesgo de desarrollar escoliosis. Todos los pacientes tienen retraso mental severo con poco o nulo desarrollo de lenguaje activo⁽¹⁶⁴⁾.

El PWS y el AS resultan de la pérdida de expresión paterna o materna, respectivamente, de los genes localizados en la región 15q11-13 del cromosoma.

Neurofibromatosis

Las neurofibromatosis (NF) son un grupo heterogéneo de desórdenes neurocutáneos caracterizados clínicamente por anomalías en tejidos que son derivados primariamente de la cresta neural⁽¹⁶⁵⁾. En años recientes, estudios clínicos y genéticos han conducido a la identificación de dos entidades separadas como las formas de NF mayores: neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y neurofibromatosis tipo 2 (NF2); la confirmación final de que NF1 y NF2 son desórdenes diferentes ha sido obtenida por la identificación de dos genes responsables, el gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2⁽¹⁶⁶⁾ y el NF2 localizado en el cromosoma 22q12.2⁽¹⁶⁷⁾.

NF1 es generalmente causado por una mutación en el gen NF1, pero entre el 5-10% de los casos se da como resultado de una microdelección en la región 17q11.2. Cerca del 80% de las microdelecciones en NF1 son de origen materno⁽¹⁶⁸⁾ y tienen un tamaño de 1.5 Mb. La mayoría de los casos presentan una delección de novo⁽¹⁶⁹⁾.

El fenotipo característico son las manchas “café con leche” (café-au-lait), la anomalía de la piel más típica de la NF1. Generalmente aparecen durante el

primer año de vida y están presentes en todos los niños afectados para la edad de 5 años ⁽¹⁷⁰⁾.

Hay un riesgo mayor de desarrollar ciertas enfermedades asociadas a NF1 (riesgo de por vida 2-5%) ⁽¹⁷¹⁾, principalmente tumores malignos de la cubierta nerviosa periférica (MPNSTs), tumores malignos en SNC, feocromocitomas, rhabdiosarcomas y leucemia mielocítica juvenil (JCML) ⁽¹⁷²⁾. Se trata de tumores particularmente agresivos y a menudo fatales.

2.7.16. Cromosomopatías

Las cromosomopatías se presentan en 30 de cada 10.000 embarazos ⁽⁸⁵⁾.

Los primeros descubridores de estas fueron Lejeune y Jacob (por separado, pero al mismo tiempo) con la trisomía del síndrome de Down (1954), conociéndose después las fórmulas del cariotipo en los síndromes de Turner (Jacob) y Klinefelter (Ford) ⁽¹⁷³⁾.

Estos defectos pueden ser esporádicos o hereditarios y tienen una etiología diversa. El material genético puede alterarse tanto en número (por exceso o por defecto) o por lesiones morfológico-estructurales. La frecuencia de la mutación simple es aproximada de 1%, siendo el 0,7 autosómica dominante, el 0,25 autosómica recesiva y el 0,04 ligada al X.

No siempre el diagnóstico se realiza al nacimiento. El 25% de los fenotipos están presentes al nacimiento y el resto pueden aparecer al final de la pubertad ⁽¹⁷⁴⁾.

La etiología es diversa, pudiendo estar presentes agentes teratógenos que sean los responsables de la alteración del desarrollo normal del feto. Ejemplos de estos pueden ser: la exposición materna a drogas, enfermedades maternas, infección materna o agentes ambientales teratógenos.

Trisomía del 21 o síndrome de Down

Se trata de la primera cromosomopatía descubierta en el ser humano en 1958 por Lejeune y Jacobs. Su clínica es conocida desde la descripción realizada en 1866 por J. Langdon Down⁽¹⁷⁵⁾.

El síndrome de Down o trisomía del 21 es la cromosomopatía más frecuente, afectando aproximadamente a 18 de cada 10.000 embarazos⁽⁸⁵⁾.

El 1% de los casos se debe a una trisomía parcial del cromosoma 21 que, dependiendo de la magnitud del fragmento triplicado, dará lugar a variaciones de la expresión fenotípica. Actualmente se sabe que las características fenotípicas de este síndrome no dependen solamente de la afectación cromosómica, sino que intervienen otros factores genéticos con afectación multifactorial⁽¹⁷⁵⁾. En aproximadamente el 90% de los casos, el cromosoma 21 extra proviene de la madre. Esto explica, en parte, por qué el riesgo de síndrome de Down incrementa conforme avanza la edad materna. La tasa de recurrencia es aproximadamente de 1% en mujeres jóvenes⁽²⁶⁾.

Presenta un fenotipo característico que facilita la sospecha clínica: braquicefalia, hendiduras palpebrales oblicuas hacia arriba, epicantus, cara aplanada, nariz pequeña y deprimida, boca pequeña con macroglosia, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, manos toscas con dedos cortos, pudiendo acompañar clinodactilia. En el recién nacido presenta hipotonía intensa.

En el 50% de los casos puede asociar malformaciones cardíacas, siendo las más frecuentes los defectos septales; otras menos frecuentes son las digestivas como divertículo de Meckel, páncreas anular, estenosis duodenal o atresia anal. Es frecuente la displasia de cadera y la inestabilidad de la articulación atlanto-axoidea, con riesgo de subluxación.

Presentan un retraso de crecimiento con una variabilidad en el grado de retraso mental.

El diagnóstico prenatal es posible a partir de la semana 10-12 de gestación mediante biopsia de corion, a partir de la 16 por estudio de líquido amniótico y a partir de la 20 por sangre fetal. Actualmente con la implantación del cribado del primer trimestre es posible la identificación del 100% de los fetos afectados de síndrome de Down.

Trisomía del 13 o síndrome de Patau

Enfermedad descrita por Patau en 1960. Los recién nacidos con síndrome de Patau o trisomía del 13 presentan un mal pronóstico, con una supervivencia rara vez superior al año de vida⁽¹⁷⁶⁾. La presencia de esta alteración cromosómica suele provocar abortos espontáneos y mortinatos.

Se asocia a graves malformaciones congénitas de la línea media corporal, incluyendo holoprosencefalia, labio leporino con o sin fisura palatina y onfalocele, anomalías oculares, hipoplasia del hueso nasal pudiendo presentar orificio único central, polidactilia y pies zambos y alteraciones viscerales como malformaciones cardíacas (CIV), renales y del sistema nervioso central⁽¹⁷⁷⁾.

Trisomía del 18 o síndrome de Edward

El síndrome de Edward o trisomía del 18 es la segunda cromosopatía más frecuente y se estima una incidencia de 1 cada 6.000 a 1 de cada 8.000 nacidos vivos. El cuadro clínico fue descrito por Edward en 1960, posteriormente se descubrió la afectación de las regiones 18q11-q12.1 y 18q21-qter⁽¹⁷⁸⁾.

El 50 % de los pacientes presentan retraso de crecimiento pre- y postnatal, nacimiento postérmino, hipotonía inicial que evoluciona a hipertonia, microcefalia, occipucio prominente, orejas displásicas de implantación baja, micrognatia, mano

trisómica (posición de las manos característica con tendencia a puños cerrados, con dificultad para abrirlos, y con el segundo dedo montado sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto), uñas de manos y pies hipoplásicas, malformaciones de la pared abdominal, urogenitales, cardiopatía congénita presente en 90% de casos, alteraciones digestivas como divertículo de Meckel o páncreas ectópico y por último alteraciones del SNC⁽¹⁷⁹⁾. Puede presentar anomalías oculares como anoftalmia.

Más del 50% de los casos	Menos del 50%
<ul style="list-style-type: none"> • Retraso mental y pondoestatural • Hipertonía • Occipucio prominente • Orejas bajas y malformadas • Micrognatia. Cuello corto • Implantación distal y retroflexión del pulgar • Hipoplasia de uñas • Defectos articulares de los dedos • Dedos de manos “montados” • Pie equinovaro y “en mecedora” • Abducción limitada de caderas • Esternón corto. Cardiopatía • Criptorquidia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotonía • Epiucantus • Microftalmía • Otros defectos oculares • Orejas bajas • Fisura labial • Fisura palatina • Hemangiomas capilares • Polidactilia. Sindactilias • Arco tibial en S • Hernias • Malformaciones renales • Otras malformaciones

Tabla 8. Frecuencia de los distintos síntomas en la trisomía 18 ⁽¹⁷⁸⁾.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante cariotipo. La supervivencia es corta por la asociación con malformaciones graves asociadas. En los casos de supervivencia alargada, los niños presentan retraso psicomotor y defectos esqueléticos.

Síndrome de Turner

La prevalencia del síndrome de Turner es de 1 de cada 2.000 a 1 cada 5.000 nacidos vivos mujeres. Se caracterizan por talla corta, disgenesia gonadal con infantilismo sexual, pterigium colli, disminución del ángulo cubital, implantación baja del cabello y monosomía parcial o total del cromosoma X ⁽¹⁸⁰⁾.

Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter ocurre en 1 de cada 1000 nacidos vivos varones. Es una forma de hipogonadismo masculino debido a esclerohialinosis testicular con atrofia y azoospermia y ginecomastia, con elevación de gonadotropinas⁽¹⁸⁰⁾.

Síndrome de Cru-du-chat

Es consecuencia de la delección del brazo corto del cromosoma 5. Aproximadamente en el 85% de los casos se presenta como una delección de novo⁽¹⁸¹⁾. Fue descrito por primera vez por Lejeune en 1963⁽¹⁷⁸⁾. También es denominado síndrome del chillido del gato, ya que su clínica más característica es un grito monocromático agudo debido a la hipoplasia de laringe; asocia microcefalia, puente nasal ancho, epicanto, micrognatia, cara redonda en luna llena, retraso psicomotor y mental grave. En ocasiones pueden asociar alteraciones cardíacas, neurológicas y renales⁽¹⁸²⁾.

Síndrome de Wolff Hirschorn

El síndrome de Wolff Hirschorn resulta de la microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4. En el 85% de los casos es debido a una mutación de novo. Las características clínicas son: retraso psicomotor, malformación craneal con asimetría, microcefalia, defectos en la fusión de la línea media y alteraciones neurológicas⁽¹⁸³⁾.

El diagnóstico puede requerir cariotipo de alta resolución, genética molecular o FISH.

Otros

- **Trisomía 22 parcial o síndrome de Schmid-Fraccaro o síndrome de ojo de gato:** Causado por un cromosoma extra en el cromosoma 22. Las características clínicas más importantes son: retraso mental moderado,

atresia anal, coloboma de iris, microftalmia o anoftalmia, fístulas apendiculares, malformaciones cardíacas, urinarias y musculoesqueléticas⁽¹⁷⁸⁾.

- **Trisomía 8:** Se estima que ocurre en el 0,8% de los embarazos y es habitualmente letal. Ecográficamente se detecta una agenesia del cuerpo calloso con ventriculomegalia⁽¹⁸⁴⁾. Se encuentra asociada a elevación en sangre materna de alfa-fetoproteína.

2.8. Aspectos éticos y legales

Ante el diagnóstico de malformación fetal se debe completar el estudio en busca de malformaciones asociadas.

Las actitudes posibles son:

1. Corrección de la malformación después del parto a término: será el caso de aquellas malformaciones que no interfieren de forma irreversible con el desarrollo fetal.
2. Adelantar el parto para tratar precozmente la anomalía: cuando la malformación causa un deterioro progresivo una vez que el feto es ya viable.
3. Tratamiento prenatal: en aquellas malformaciones que ocasionan un deterioro progresivo que puede ser irreversible en un feto inmaduro que aún tenga que esperar maduración intraútero. Podría ser: cirugía derivativa (por ejemplo, en la uropatía obstructiva), cirugía fetal abierta, cirugía fetal endoscópica.
4. Interrupción voluntaria de embarazo: según la legislación de cada país variarán las indicaciones según la patología y las semanas de gestación. En Francia, Alemania o Inglaterra no existe límite en la edad gestacional para IVEs. En el resto de los países de Europa está permitido hasta el segundo

trimestre con límite superior de 22 a 28 semanas de gestación dependiendo del país ⁽⁵²⁾. En Europa hay una gran variabilidad de prevalencia de IVEs después de la semana 23 de gestación según los países. La causa más frecuente de interrupción tardía del embarazo son las malformaciones mayores aisladas; mientras que la de interrupción precoz suele deberse a cromosomopatías o a malformaciones múltiples ⁽¹⁸⁵⁾. En España una vez superadas las semanas de gestación para la interrupción voluntaria de embarazo, cada caso debe ser discutido de forma individualizada en un comité clínico ético para valoración. En nuestro país, la estadística nacional sobre el número de abortos por malformación aumenta año tras año.

Ante las malformaciones diagnosticadas después de la semana 22 se pueden tomar diferentes actitudes ⁽¹⁸⁶⁾, buscándose la mayor eficacia fetal teniendo en cuenta siempre la salud materna. Se debe valorar en primer lugar si la patología es susceptible o no de tratamiento, teniendo en cuenta los deseos de la gestante para tomar una actitud obstétrica.

1. Malformaciones susceptibles de tratamiento médico: como pueden ser alteraciones del ritmo cardíaco (tratamiento con digoxina o antiarrítmicos), bocio fetal (hormonas tiroideas), acidemias metilamónicas (vitamina B12), etc. Estas alteraciones no constituyen una patología estructural, pero son procesos similares a malformaciones.
2. Malformaciones susceptibles de tratamiento quirúrgico: este aspecto es el que más se está desarrollando en los últimos años. Solo se realizará si la supervivencia neonatal es muy alta, si la alteración anatómica es irreversible y con una evolución progresiva y según la experiencia del servicio. Normalmente existen centros de referencia a nivel nacional donde se especializan en cada técnica y procedimiento.

3. Tratamientos con punciones evacuadoras o colocación de catéteres derivativos: en malformaciones de tipo progresivo es un tratamiento paliativo hasta la estabilización y madurez pulmonar fetal.
4. Intervenciones prenatales “ex útero” mediante laparotomía-histerotomía: en patologías complicadas como pueden ser hidronefrosis severa, corrección de hernias diafragmáticas, mielomeningocele y enfermedad adenomatosa quística.
5. Intervenciones mediante laparotomía percutánea.
6. Malformaciones corregibles después del parto: en malformaciones del tipo atresia intestinal, íleo meconial, quistes entéricos, mielomeningocele...
7. Malformaciones no susceptibles de tratamiento: en estos casos la conducta obstétrica será la más complicada de tomar, valorando la viabilidad fetal y el mejor bienestar materno e intentando ser lo menos agresivos con la gestante.

Estas valoraciones implican unas consideraciones éticas importantes por lo que se debe de ser muy riguroso en la información que los padres reciban, para ayudar en una correcta toma de decisiones. Se debe realizar una comunicación detallada, con una orientación pronóstica lo más precisa posible realizada por una valoración multidisciplinar (obstetras, neonatólogos, cirujanos, genetistas...) y ofrecer apoyo psicológico si los padres lo precisan ⁽¹⁸⁷⁾. Con todo ello se debe esperar a una respuesta por parte de los padres teniendo en cuenta que la aceptación puede ser complicada; así pues, se les debe exponer detalladamente tanto las posibilidades terapéuticas para el feto en un futuro como las secuelas, evolución, calidad de vida y morbilidad y mortalidad de cada patología.

Los dilemas éticos que componen las malformaciones fetales se deben resolver respetando las opiniones de los padres, después de una información completa y sencilla de comprender basada en la experiencia y bibliografía. El consejo ético debe de estar dentro de la legalidad y moral.

2.9. Prevención

La prevención primaria se define, en términos de salud pública, como una prevención etiológica, es decir: aquellas actuaciones que conducen a la reducción de la incidencia de casos de enfermedades congénitas. Incluye las medidas preventivas tomadas durante el embarazo y el asesoramiento genético preconcepcional. Engloba la promoción de una alimentación saludable, hábitos alimenticios saludables y estilos de vida, así como la reducción del impacto de las enfermedades crónicas para disminuir la prevalencia de las malformaciones congénitas y de otras enfermedades⁽¹⁸⁸⁾.

Se pueden dividir en los siguientes grupos:

- Uso de medicamentos: en caso de pacientes con enfermedades crónicas se debe valorar el riesgo-beneficio en el uso de medicamentos y seguir las recomendaciones acerca del empleo de fármacos durante el embarazo.
- Alimentación/nutrición y estilo de vida: mejorar los niveles de folato a través de la suplementación periconcepcional con el ácido fólico y alimentos ricos en folatos naturales. En la mujer embarazada, prevenir el sobrepeso y obesidad, reducir activa y pasivamente el tabaco y promover la prevención de la ingesta de alcohol.
- En el ámbito de los servicios de salud: poner a disposición preconcepcional pruebas genéticas y orientación genética en familias de riesgo; garantizar que las mujeres con diabetes, epilepsia y otras enfermedades crónicas reciban el cuidado preconcepcional con el fin de minimizar el riesgo de malformaciones congénitas; asegurar la correcta inmunización vacunal frente a enfermedades infecciosas asociadas a anomalías congénitas y evitar las vacunas contraindicadas durante el embarazo.
- En el campo de la contaminación ambiental, incluyendo el lugar de trabajo: reducir al mínimo la exposición a contaminantes identificados como teratógenos,

garantizar una vigilancia adecuada en los riesgos ambientales y registros monitorizados de contaminantes y reducir al mínimo el tiempo de exposición en mujeres embarazadas a componentes químicos, físicos o biológicos que se hayan relacionados con malformaciones congénitas.

03

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Conocer la prevalencia de defectos congénitos (malformaciones estructurales y cromosomopatías) en nuestra Área Sanitaria de Zaragoza, contabilizando los nacidos vivos con malformación, los fetos muertos y las interrupciones voluntarias de embarazo tras el diagnóstico prenatal de defectos congénitos, así como la asociación entre ellos.

3.2. Objetivos secundarios

- Conocer la prevalencia de defecto congénito en los recién nacidos vivos y muertos en nuestra población y distinguir aquellos que no fueron diagnosticados prenatalmente.
- Conocer la prevalencia de cada uno de los grupos de defectos congénitos agrupados según las tablas utilizadas por el estudio EUROCAT, definidas en el apartado “material y métodos”.
- Conocer la prevalencia de los defectos congénitos en los recién nacidos vivos y muertos y las asociaciones de las malformaciones en los síndromes más importantes.
- Conocer la tasa de detección y de identificación prenatal de los defectos congénitos, malformaciones estructurales y cromosomopatías, en el Área Sanitaria III de Zaragoza.
- Conocer la tasa de IVEs en la población a estudio, tras el diagnóstico prenatal de defecto congénito
- Conocer si la prevalencia de los defectos congénitos en los embarazos del área sanitaria que corresponde a nuestro hospital es similar, superior o inferior a la comunicada en España y en Europa (EUROCAT).

- Realizar un estudio comparativo entre la tasa de prevalencia de defecto congénito en nuestra área de salud en la actualidad y en estudios previos.
- Conocer la tasa de detección prenatal de defectos congénitos en nuestra área sanitaria y compararla con las tasas de detección de otras regiones europeas (EUROCAT).
- Conocer si la tasa de detección y de identificación de defectos congénitos es inferior, similar o superior a los estudios previos realizados en la misma población en los años 2000 a 2005.
- Conocer si la tasa de interrupciones de embarazo (IVEs) debido al diagnóstico prenatal de malformación es similar, superior o inferior a otras regiones de Europa (EUROCAT).

04

MATERIAL Y
MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Material

Se trata de un estudio retrospectivo en los primeros cinco años y prospectivo en el último año, de tipo observacional, en el que la población a estudio son las gestantes controladas en el Área Sanitaria III de Zaragoza, correspondiente al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCU) y Hospital de Calatayud durante 6 años (del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015, ambos incluidos).

Las gestaciones (fetos y nacidos) con defecto congénito se clasifican en tres grupos: el primer grupo engloba recién nacidos con algún defecto congénito, habiendo sido este diagnosticado o no prenatalmente; el segundo grupo incluye aquellos fetos diagnosticados de malformación en los que se decidió una finalización con interrupción voluntaria del embarazo donde la posible fecha de parto se incluyera en el periodo a estudio; el último grupo a estudio incluye aquellos fetos muertos, mayores de 12 semanas de gestación, que presentaran un defecto congénito con posible fecha de parto dentro del periodo a estudio.

Se recogen los datos de anomalía congénita de los fetos diagnosticados prenatalmente por el Servicio de Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza que fueron controladas tanto en el centro de especialidades Inocencio Jiménez como a nivel hospitalario y los recién nacidos vivos diagnosticados de defecto congénito por el servicio de pediatría tanto en la planta de maternidad, en la unidad de cuidados intensivos neonatales y por el pediatra de atención primaria en los centros de salud antes de cumplir la semana de vida.

Se debe tener en cuenta que el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa es centro de referencia para el Hospital de Calatayud, el cual remite aquellas gestantes con sospecha de malformación mayor y las que precisen técnicas invasivas para su estudio.

Los datos estadísticos de nacimientos fueron proporcionados de manera telefónica, así como la existencia de defectos congénitos mayores que no hubieran sido remitidas a nuestro hospital. Así mismo, algunas pacientes gestantes controladas en las consultas hospitalarias son derivadas desde centros de atención privada y en ocasiones del Hospital de Soria para un seguimiento más estrecho y especializado de malformación fetal, pudiendo aumentar la tasa de defecto congénito en alguna ocasión. Así pues, el total de gestantes controladas en los seis años a estudio fueron 15.989, donde se incluye los embarazos controlados en el Hospital de Calatayud y aquellas pacientes remitidas de centros para continuar estudio más especializado. El seguimiento de anomalía congénita fue realizado por la Sección de Ecografía, Diagnóstico y Tratamiento Fetal del HCU.

Es importante conocer que el HCU no tiene dotación de servicio de cirugía pediátrica y que en casos de defecto congénito mayor que pueda requerir atención quirúrgica urgente postparto, las madres gestantes son derivadas a centros de referencia para su tratamiento inmediato neonatal. Estos nacimientos no serán contemplados como nacidos en nuestros centros a nivel numérico, pero sí se tendrán en cuenta para valorar la tasa de prevalencia de la malformación padecida.

Durante los 6 años a estudio hubo 15.989 nacimientos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y el Hospital de Calatayud. Para el estudio de prevalencia de defecto congénito se tuvo en cuenta el número de nacimientos vivos, fetos muertos y las interrupciones de embarazo, ascendiendo la cifra a 16.186 embarazos. Durante el seguimiento del embarazo en consultas hospitalarias fueron detectadas 194 pacientes con anomalías congénitas mayores que fueron confirmadas postnatalmente sin contabilizar IVEs ni casos de feto muerto, 168 marcadores ecográficos de riesgo, 68 alteraciones prenatales que no fueron confirmadas al nacimiento (por falta de realización de pruebas complementarias en periodo neonatal o nacimiento en otros hospitales sin ser posible el acceso a la historia clínica del paciente), 290 que fueron

rechazadas postnatalmente por no presentar características de malformación mayor y 408 pacientes con malformaciones menores.

Los marcadores de riesgo seleccionados para cromosomopatía, especialmente para la trisomía del 21, han de mencionarse por su importancia en el diagnóstico prenatal, cuantificándose únicamente los marcadores ecográficos que presentan mayor relación con la presencia de defecto congénito (como por ejemplo fémur corto para la trisomía del 21 o quiste del plexo coroideo para la trisomía del 18). Se trata de aquellos casos que durante la gestación presentaron marcadores ecográficos de alarma seleccionados que finalmente al nacimiento no se consideraron malformación mayor por no presentar las características clínicas necesarias para su inclusión (ectasia pielocalicial sin hidronefrosis) o por tratarse únicamente de marcadores aislados que sugieren una atención especial por la estrecha relación que tienen con el padecimiento de defectos congénitos mayores.

Los datos de las anomalías que no fueron confirmadas postnatalmente se excluyeron y no fueron consideradas defecto congénito mayor. Engloban aquellos que presentaban alteraciones en la ecografía prenatal, pero posteriormente no se realizaron pruebas para su confirmación por permanecer el recién nacido asintomático, o incluso aquellos recién nacidos que no nacieron en nuestro hospital y en los que no se pudo realizar un seguimiento posterior. Se acepta la pérdida de algún caso por no finalizar el embarazo en nuestro centro o realizar la IVE sin conocimiento por el servicio de obstetricia.

Las anomalías que se clasificaron como “rechazadas postnatalmente” fueron aquellas en las que se detectó algún defecto congénito y se confirmó el diagnóstico prenatal mediante exploración o prueba complementaria pero que fueron descartadas por no presentar las características clínicas de malformación mayor. Serán posteriormente especificadas.

Las malformaciones menores no fueron objeto inicial de este estudio, por lo que no se incluyeron para el análisis de prevalencia de malformación. Se encontraron tras la revisión exhaustiva de las historias clínicas un total de 408 malformaciones menores de las cuales 32 presentaban diagnóstico prenatal.

Nacidos	HCU	Calatayud	TOTAL
2010	2.645	343	2.988
2011	2.558	323	2.881
2012	2.409	255	2.664
2013	2.235	243	2.478
2014	2.285	247	2.532
2015	2.225	221	2.446

Tabla 9. Nacimientos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital de Calatayud en el periodo del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015.

Nacidos vivos	Fetos IVEs	Feto muerto	TOTAL
15.989	172	25	16.186

Tabla 10. Nacimientos, IVEs, feto muerto con defecto congénito en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital de Calatayud en el periodo del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015.

Diagnóstico prenatal	Marcadores ecográficos	Malformación no confirmada	Rechazo postnatal	Malformaciones menores
195	168	68	290	408

Tabla 11. Diagnóstico prenatal de pacientes con defecto congénito mayor, marcadores ecográficos de alarma seleccionados, malformación no confirmada, malformaciones rechazadas postnatalmente o malformaciones menores en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en el periodo del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015.

La recopilación de información fue retrospectiva en los primeros 5 años a estudio y prospectiva el último año. Se partió de la información facilitada por el servicio de la Sección de Ecografía, Diagnóstico y Tratamiento Fetal del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa donde se detallaba, a partir de marcadores ecográficos o la alteración en el cribado neonatal, la sospecha de alteraciones estructurales en el embarazo. A partir de esta base de datos se unificaron los datos de las visitas de cada mujer para evitar duplicidades y se buscó la historia del recién nacido vivo para confirmar la existencia de los defectos congénitos sospechados. Se utilizaron dos fuentes para su análisis: tanto la historia clínica electrónica informatizada, como la base de datos de NEOSOFT, utilizada por el servicio de Neonatología, y donde se introducen los datos de todos los recién nacidos vivos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. En esta base de datos se recoge la información sobre incidencias durante el embarazo, datos gestacionales, exploración física al nacimiento y pruebas complementarias realizadas durante su estancia hospitalaria, tanto de los recién nacidos sanos que se encuentran con sus madres en la planta de maternidad, como aquellos que son ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Se rechazaron los pacientes que no presentaron confirmación neonatal.

Así mismo, fue facilitada por la Sección de Ecografía, Diagnóstico y Tratamiento Fetal del HCU la información propia de las gestantes que, tras el diagnóstico prenatal de defecto congénito, decidieron realizar una interrupción voluntaria del embarazo.

De esta manera se obtuvo la información de los fetos que fueron diagnosticados prenatalmente de malformación.

La recopilación de datos de los recién nacidos vivos con defecto congénito entrañó más complicaciones. Fue facilitada por el servicio de Neonatología el registro de anomalías congénitas mayores en los recién nacidos vivos en nuestro hospital. Se tuvo que comparar con la base de datos facilitada por la Sección de Ecografía, Diagnóstico y Tratamiento Fetal para evitar duplicidad de datos y así confirmar aquellos que

presentaban diagnóstico prenatal. Para evitar pérdidas de datos se revisaron todas las historias de los recién nacidos vivos entre el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015, utilizando inicialmente la base de datos de NEOSOFT donde se incluyen todos los recién nacidos vivos en el Hospital Clínico Universitario y posteriormente la historia clínica electrónica de cada uno de ellos para captar aquellos casos diagnosticados antes de la primera semana de vida del recién nacido, tal y como realiza el estudio EUROCAT.

El listado de feto muerto con malformación fue facilitado por la Sección de Ecografía, Diagnóstico y Tratamiento Fetal. Fue complicado realizar comprobación de sus malformaciones, ya que es difícil acceder a la necropsia.

4.2. Métodos

Se ha realizado un estudio descriptivo poblacional retrospectivo en los primeros cinco años a estudio y prospectivo en el último año sobre las gestantes y recién nacidos de nuestra área sanitaria en un periodo de 6 años, del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015 inclusive, con un total de 16.186 gestantes.

El objetivo del estudio es conocer los defectos congénitos existentes en este periodo en los recién nacidos vivos diagnosticados prenatalmente o hasta la primera semana de vida, las interrupciones de embarazo (IVE) o fetos muertos mayores de 12 semanas de gestación que presentaban alguna anomalía congénita mayor.

Se comenzó trabajando aisladamente los cuatro grupos de pacientes: embarazadas con diagnóstico prenatal de anomalías, recién nacidos con defecto congénitos, embarazos finalizados con IVE por presentar malformación fetal y aquellos fetos muertos que padecían alguna malformación.

En todos los casos se ha analizado si la embarazada había sido sometida a una estrategia de cribado de defectos congénitos que incluyera ecografía en la semana 12 de gestación, cribado bioquímico entre las semanas 14 a 17, consulta obstétrica para estimar el riesgo individual de malformación y ecografía en las semanas 20 y 32 de gestación.

Los diagnósticos prenatales de cromosomopatías, síndromes genéticos o microdeleciones se realizaron mediante cariotipo o estudio molecular con técnicas invasivas. Las malformaciones estructurales se diagnosticaron a partir de técnicas de imagen, en su mayor parte mediante ecografía abdominal y en alguna ocasión con RMN intraútero.

Los datos obtenidos fueron: la fecha probable de parto, marcador ecográfico o de cribado para sospecha de malformación, defecto congénito del recién nacido y el tipo de finalización del embarazo. A partir de cada grupo de pacientes se crearon cuatro tablas mediante “Microsoft® Excel® 2016” para la homogenización de los datos, ordenación, almacenamiento y su posterior estudio.

Se tomó como referencia el estudio EUROCAT al tratarse del más amplio y actualizado sobre defectos congénitos mayores a nivel europeo, consensuado entre un gran número de expertos investigadores. Así, se realizaron las recomendaciones, instrucciones, ordenación y análisis de los datos de los defectos congénitos utilizando sus tablas como referencia. Cada defecto congénito queda cuantificado individualmente, aunque estuviera asociado a otro. Al igual que en nuestro estudio, en las tablas de EUROCAT no se cuantifican los casos con diagnóstico ecográfico que son normales al nacimiento, no cumple criterios de malformación mayor o se desconoce el resultado por falta de estudio o pérdida del caso.

La tabla 12 nos muestra una información muy valiosa del listado de los defectos congénitos incluidos en el estudio EUROCAT, procedente de más de 4 millones de

nacidos en Europa referido a los registros de 2010 a 2015, mismo periodo que nuestro estudio. De un total de 4.296.029 recién nacidos existen 87.969 nacidos con defectos congénitos, 20.776 IVEs tras el diagnóstico prenatal de malformación congénita y 2.034 fetos muertos por malformación. La tasa global de defectos congénitos es de 257 por cada 10.000 nacidos (1 caso de cada 39 fetos). Queda detallado el número de nacidos vivos, feto muerto, interrupción de embarazo, así como la tasa global tanto por grupos como por diagnóstico específico ⁽¹⁸⁹⁾.

Los resultados se presentan de forma detallada mediante el uso de diferentes tablas. La primera de ellas cuantifica la prevalencia y porcentajes de cada anomalía individualmente y por grupo de patología de los recién nacidos vivos, feto muerto e IVE realizada por malformación. Así se expondrá la tasa de diagnóstico prenatal de cada malformación.

En cambio, para la comparación de datos con EUROCAT se debe tener en cuenta que la tasa total de cada grupo corresponde al número de fetos que presentan uno o más defectos congénitos, quedando cuantificada únicamente la anomalía considerada de mayor importancia. Posteriormente, cada malformación queda detallada de manera individual, aun cuando se encuentren asociadas. Así pues, la suma de los diagnósticos de cada grupo será superior a la cifra total, ya que varios pacientes pueden tener más de una anomalía asociada. Por otra parte, la lista de las entidades en cada uno de los grupos no es exhaustiva, de tal forma que habrá un apartado en cada grupo dedicado a “otras malformaciones”. Este subgrupo no será contabilizado para el sumatorio total de grupo, para poder compararlo con los resultados de EUROCAT, que presenta un riguroso y detallado criterio de inclusión. Se rechazan las anomalías menores que se detallan más adelante. Esta nueva tabla con los resultados obtenidos modificados será presentada en el apartado “discusión”.

Igualmente, para el sumatorio y comparación total de malformaciones estructurales se excluirán, al igual que hace EUROCAT, las malformaciones detalladas como

“otras malformaciones” de cada grupo, así como las cromosomopatías, microdeleciones y los síndromes genéticos. Las malformaciones consideradas como “otras malformaciones” en cada grupo se detallarán en “resultados”, así como la asociación de diferentes malformaciones entre sí.

Se presentarán los resultados en una tabla análoga a la tabla 12, que será dividida por grupos de malformaciones. En las tablas de EUROCAT cada defecto congénito queda cuantificado individualmente. En cambio, en los grupos están cuantificadas únicamente la principal anomalía de cada individuo, por lo que el sumatorio de cada malformación del grupo resulta superior.

Casos y prevalencia (por 10.000 nacimientos) de anomalías congénitas en los países europeos registrados desde 2010 al 2015. N: 4.296.029					
Anomalías	NV N	NM N	IVE N	NV+NM+IVE N	NV+NM+IVE Tasa x 10.000
Todas anomalías	87.969	2.034	20.776	110.779	257,86
Sistema Nervioso	5.178	392	5.646	11.216	26,11
Defectos tubo neural	939	141	3.240	4.320	10,06
Anencefalia o similar	89	88	1.506	1.683	3,92
Encefalocele	141	11	347	499	1,16
Espina bífida	709	42	1.387	2.138	4,98
Hidrocefalia	1.270	89	992	2.351	5,47
Microcefalia	1.001	51	138	1.190	2,78
Holoprosencefalia	99	27	537	663	1,54
Ojos	1.509	20	151	1.680	3,91
Anoftalmos	278	10	96	384	0,89
Oreja, cara, cuello	657	32	127	816	1,90
Ausencia pabellón auricular	101	0	8	109	0,25
Cardiopatías congénitas	29.541	555	3.484	33.580	78,17
Tronco arterial común	198	18	91	307	0,71
Doble salida del VD	461	24	178	663	1,54
Trasposición grandes vasos	1.255	20	200	1.475	3,43
Ventrículo único	173	7	146	326	0,76
Defecto septo ventricular	14.892	186	939	16.017	37,28
Defecto septo atrial	6.766	37	151	6.954	16,19
Defecto septo atrioventricular	1.311	79	516	1.906	4,44
Tetralogía de Fallot	1.203	36	242	1.481	3,45
Atresia o estenosis tricuspídea	179	12	105	296	0,69
Anomalía de Ebstein	165	14	24	203	0,47
Estenosis válvula pulmonar	1.640	9	67	1.716	3,99
Atresia válvula pulmonar	334	6	104	444	1,03
Atresia/estenosis aórtica	515	9	87	611	1,42

(continuación)

Anomalías	NV N	NM N	IVE N	NV+NM+IVE N	NV+NM+IVE Tasa x 10.000
Estenosis válvula mitral	491	7	75	573	1,33
Hipoplasia corazón izquierdo	571	44	562	1.177	2,74
Hipoplasia corazón derecho	130	12	103	245	0,57
Coartación aorta	1.546	24	107	1.677	3,90
Anomalías del retorno venoso	277	1	15	293	0,68
DAP	1.476	0	0	1.476	3,45
Respiratorio	1.432	56	290	1.778	4,14
Atresia de coanas	373	5	18	396	0,92
Malf. adenomatosa quística	431	7	45	483	1,12
Defectos orofaciales	5.437	87	614	6.138	14,29
Labio leporino con/sin fisura	3.129	61	422	3.612	8,41
Fisura palatina	2.308	26	192	2.526	5,88
Sistema digestivo	6.301	208	1.080	7.589	17,67
Atresia esofágica	987	41	81	1.109	2,58
Atresia o estenosis duodenal	503	34	47	584	1,36
Atresia o estenosis otras partes intestino delgado	389	8	7	405	0,94
Atresia o estenosis anorrectal	1.071	29	291	1.391	3,24
Enfermedad de Hirschprung	593	0	0	593	1,38
Atresia conductos biliares	153	0	1	154	0,36
Páncreas anular	58	0	4	62	0,14
Hernia diafragmática	840	45	308	1.193	2,78
Defectos pared abdominal	1.531	126	1.131	2.788	6,49
Gastrosquisis	946	46	165	1.157	2,69
Onfalocele	536	67	835	1.438	3,35
Urinario	12.530	242	2.032	14.804	34,46
Agenesia renal bilateral incluyendo Sd.Potter	101	33	391	525	1,22
Displasia renal	1.357	27	322	1.706	3,97
Hidronefrosis congénita	5.217	43	220	5.480	12,76
Extrofia vesical y/o epispadias	189	5	68	262	0,61
Valva ureteral y/o Prune Belly	361	8	110	479	1,11
Genital	9.199	54	324	9.577	22,29
Hipospadias	7.788	17	49	7.854	18,28
Sexo indeterminado	193	12	75	280	0,65
Extremidades	16.449	272	2.078	18.799	43,76
Reducción de extremidades	1.555	66	750	2.371	5,52
Talipes equinovaro	4.011	104	680	4.795	11,16
Displasia cadera	4.850	2	6	4.858	11,31
Polidactilia	3.798	40	280	4.118	9,59
Sindactilia	1.623	22	159	1.804	4,20
Alt. musculoesqueléticas	397	17	404	818	1,90
Craneosinostosis	1.133	21	59	1.213	2,82
Alt. bridas amnióticas	112	26	104	242	0,56
Otras malformaciones					
<i>Situs inversus</i>	231	6	80	317	0,74
Siameses	5	7	61	73	0,17

(continuación)

Anomalías	NV N	NM N	IVE N	NV+NM+IVE N	NV+NM+IVE Tasa x 10.000
Alteraciones de la piel	665	7	33	705	1,64
Síndromes teratogénicos con malformaciones	527	24	105	656	1,53
Sd. alcohólico fetal	254	1	10	265	0,62
Síndrome por valproato	14	0	3	17	0,04
Malformaciones por infecciones maternas	221	20	87	328	0,76
Síndromes genéticos y microdeleciones	2.087	49	465	2.601	6,05
Cromosomopatías	6.937	688	10.377	18.002	41,90
Síndrome de Down/ T21	4.209	243	5.708	10.160	23,65
Síndrome de Patau/ T13	134	50	737	921	2,14
Síndrome de Edward/ T18	323	202	1.933	2.458	5,72
Síndrome de Turner	253	77	731	1.061	2,47
Síndrome Klinefelter	162	5	91	258	0,60

Tabla 12. Casos y prevalencia (por 10.000 nacimientos) de todas las anomalías congénitas registradas desde 2010 a 2015 en EUROCAT ⁽¹⁸⁹⁾.

Se debe tener en cuenta que muchas de las cromosomopatías y de malformaciones mayores presentan otros defectos congénitos asociados pero que, al interrumpirse el embarazo o fallecer el feto, pueden no estar suficientemente detalladas, pudiendo quedar la prevalencia de estos defectos infravalorada. En estos casos, se ha estudiado de manera detallada el control de la gestación y la ecografía realizada prenatalmente con los detalles de todos los defectos congénitos. No se pudo acceder a la necropsia por no realizarse en muchos de los casos y en alguno de ellos por realizarse fuera de nuestro centro.

Se rechazan los pacientes con diagnóstico tardío, a partir de la primera semana de vida, a no ser que la prueba que lo diagnosticara hubiese sido indicada en esta primera semana de vida.

A continuación, se detallará por grupos los criterios utilizados para incluir cada defecto congénito a partir de las normas indicadas en EUROCAT. Quedan mostradas en las tablas 13 a 27. Se presentan en su formato original en lengua inglesa.

- **Malformaciones del sistema nervioso**

Las malformaciones del sistema nervioso se cuantificaron según los criterios de inclusión de la tabla 13.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Nervous System		
Neural Tube Defects	Neural tube defects include anencephalus, encephalocele, spina bifida and iniencephalus.	no
Anencephalus and similar	Total or partial absence of brain tissue and the cranial vault. The face and eyes are present (incompatible with life).	no
Encephalocele	Cystic expansion of meninges and brain tissue outside the cranium. Covered by normal or atrophic skin.	no
Spina Bifida	Midline defect of the osseous spine usually affecting the posterior arches resulting in a herniation or exposure of the spinal cord and/or meninges.	no
Hydrocephaly	Dilatation of ventricular system, not due to primary atrophy of the brain, with or without enlargement of the skull.	no
Severe microcephaly	A reduction in the size of the brain with a skull circumference less than three standard deviations below the mean for sex, age and ethnic origin. Definitions known to vary between clinicians and regions.	yes
Arhinencephaly / holoprosencephaly	Absence of the first cranial (olfactory) nerve tract. There is a spectrum of anomalies from a normal brain, except for the first cranial nerve tract, to a single ventricle (holoprosencephaly).	yes

Tabla 13. Descripción de anomalías congénitas del sistema nervioso por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

Cabe destacar que las hidrocefalias o ventriculomegalias se incluyeron si la dilatación fue mayor de 15 mm y si la dilatación no fue debida a otra malformación asociada. Las dilataciones con diagnóstico prenatal entre 10-15 mm no se incluyeron hasta que el seguimiento en el recién nacido constató la sospecha diagnóstica. En este grupo queda incluidos los casos de diagnóstico de malformación de Dandy Walker.

En el subgrupo de “otras malformaciones del sistema nervioso” se incluyó la agenesia del cuerpo calloso sin contabilizarse en hidrocefalia, a pesar de que la presentara asociada, siguiendo las recomendaciones de EUROCAT.

Se descartaron los quistes cerebrales que fueron diagnosticados prenatalmente y no se constaron al nacimiento con ecografía transfontanelar. Aquellos que persistieron, se incluyeron en el subgrupo de “otras malformaciones del sistema nervioso”.

- **Anomalías de los ojos**

Quedan detalladas las normas de inclusión para las anomalías de los ojos en la tabla 14.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Eye		
Anophthalmos / microphthalmos	-	
Anophthalmos	Unilateral or bilateral absence of the eye tissue. Clinical diagnosis.	no
Microphthalmos	Small eye/eyes with smaller than normal axial length. Clinical diagnosis.	yes
Cataract	Alteration in the transparency of the crystalline lens.	yes
Congenital glaucoma	Large ocular globe as a result of increased ocular pressure in fetal life.	yes

Tabla 14. Descripción de anomalías congénitas de los ojos por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- **Anomalías de oreja, cara, cuello**

Solo se tiene en cuenta el subgrupo de “ausencia de pabellón auricular”, el resto de las malformaciones se incluirán en el subgrupo de “otras malformaciones de oreja, cara y cuello”. La displasias, hoyuelos, apéndices auriculares y anomalías menores del pabellón auricular fueron descartados.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Ear		
Anotia	Absent pinna, with or without atresia of ear canal.	no

Tabla 15. Descripción de anomalías congénitas de oreja, cara y cuello por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- **Cardiopatías congénitas**

En la tabla 16 se describen las diferentes cardiopatías congénitas según los subgrupos establecidos.

Se fue estricto con la inclusión de los **defectos del septo auricular**, descartándose aquellas comunicaciones interauriculares tipo *ostium secundum* que desaparecieron a los seis meses del nacimiento, medían menos de 2 mm o eran calificadas como foramen oval permeable (FOP), considerándolo una variante de la normalidad. Aquellos recién nacidos que no presentaron diagnóstico de confirmación a los seis meses y permanecieron asintomáticos sin presentar soplo ni nuevas valoraciones, también fueron descartados.

Las **comunicaciones interventriculares** también debieron de permanecer a los seis meses de vida y medir más de 2mm para poder ser incluidas en el estudio.

Los casos de **ductus arterioso permeable** se consideraron exclusivamente si la gestación tuvo lugar a término (mayor de 37 SG) y si a los seis meses no se habían cerrado de manera espontánea. Solo podrán contabilizarse en los nacidos vivos, al tratarse de un fenómeno fisiológico en el feto.

En el grupo de “**otras malformaciones cardíacas**” se incluyeron aquellas arritmias detectadas intraútero, taquicardias o bloqueos que fueron confirmados postnatalmente o bien fueron tratados intraútero de manera exitosa.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Congenital heart defects (CHD)		Congenital heart defects (CHD)
Severe CHD	13 subgroups of severe CHD as defined below	severe CHD
Common arterial truncus	Presence of a large single arterial vessel at the base of the heart (from which the aortic arch, pulmonary and coronary arteries originate), always accompanied by a large subvalvular septal defect.	yes

(continuación)

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Double outlet right ventricle	Both aorta and the pulmonary artery connect to the right ventricle.	yes
Transposition of great vessels, complete	Total separation of circulation with the aorta arising from the right ventricle and the pulmonary artery from the left ventricle.	no
Single ventricle	Only one complete ventricle with an inlet valve and an outlet portion even though the outlet valve is atretic.	no
VSD	Defect in the ventricular septum.	yes
ASD	Defect in the atrial septum.	yes
AVSD	Central defect of the cardiac septa and a common atrioventricular valve, includes primum ASD defects.	yes
Tetralogy of Fallot	VSD close to the aortic valves, infundibular and pulmonary valve stenosis and over-riding aorta across the VSD.	yes
Tricuspid atresia and stenosis	Obstruction of the tricuspid valve and hypoplasia of the right ventricle.	no
Ebstein's anomaly	Tricuspid valve displaced with large right atrium and small right ventricle.	no
Pulmonary valve stenosis	Obstruction or narrowing of the pulmonary valves which may impair blood flow through the valves.	yes
Pulmonary valve atresia	Lack of patency or failure of formation altogether of the pulmonary valve, resulting in obstruction of the blood flow from the right ventricle to the pulmonary artery.	no
Aortic valve atresia/stenosis	Occlusion of aortic valve or stenosis of varying degree, often associated with bicuspid valves.	yes for stenosis
Mitral valve anomalies	Atresia, stenosis or insufficiency of the mitral valve.	yes for stenosis and insufficiency
Hypoplastic left heart	Hypoplasia of the left ventricle, outflow tract and ascending aorta resulting from an obstructive lesion of the left side of the heart.	no
Hypoplastic right heart	Hypoplasia of the right ventricle, always associated with other cardiac malformations.	no
Coarctation of aorta	Constriction in the region of aorta where the ductus joins aorta.	yes
Aortic atresia/interrupted aortic arch	Atresia or interrupted connection of the aorta.	
Total anomalous pulmonary venous return	All four pulmonary veins drain to right atrium or one of the venous tributaries.	no
PDA as only CHD in term infants	Open duct in infancy or later and requiring invasive treatment.	yes

Tabla 16. Descripción de cardiopatías congénitas por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- **Anomalías del sistema respiratorio**

Los casos de hipoplasia pulmonar que vinieron asociados a situaciones como hernia diafragmática o agenesia renal bilateral, no se consideraron malformaciones aisladas, al ser secundarios. De la misma forma, la hipoplasia pulmonar en el pretérmino no resulta de una anomalía congénita sino de un problema madurativo, quedando descartadas. A continuación, en la tabla 17, se detallan las malformaciones pulmonares.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Respiratory		
Choanal atresia	Bony or membranous choanae with no passage from nose to pharynx.	yes for unilateral
Cystic adenomatous malform of lung	Cystic structures of the lung, usually unilateral.	no

Tabla 17. Descripción de anomalías congénitas del sistema respiratorio por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- **Defectos orofaciales**

Fueron contabilizados de manera individualizada el **labio leporino** y la **fisura palatina**. Si se presentaban conjuntamente se contabilizaron en el primer subgrupo.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Orofacial clefts		
Cleft lip with and without cleft palate	Clefting of the upper lip with or without clefting of the maxillary alveolar process and hard and soft palate.	
Cleft palate	Fissure defect of the soft and/or hard palate(s) or submucous cleft without cleft lip.	no

Tabla 18. Descripción de defectos orofaciales congénitos por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- **Anomalías del sistema digestivo**

Se describen las anomalías del sistema digestivo en la tabla 19. Es necesario remarcar que no se contabilizaron los casos de **atresia duodenal** si se presentaba asociado a **páncreas anular**.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Digestive system		
Oesophageal atresia with or without tracheo- oesophageal fistula	Occlusion or a long gap of the oesophagus with or without tracheo- oesophageal fistula.	no
Duodenal atresia and stenosis	Occlusion or narrowing of duodenum.	no
Atresia and stenosis of other parts of small intestine	Occlusion or narrowing of other parts of small intestine.	no
Anorrectal atresia and stenosis	Imperforate anus or absence or narrowing of the communication canal between the rectum and anus with or without fistula to neighbouring organs.	no
Hirschsprung's disease	Absence of the parasympatic ganglion nerve cells (aganglionosis) of the wall of the colon or rectum. May result in cong megacolon.	yes
Atresia of bile ducts	Congenital absence of the lumen of the extrahepatic bile ducts.	yes
Annular pancreas	Pancreas surrounds the duodenum causing stenosis.	yes
Diaphragmatic hernia	Defect in the diaphragm with protrusion of abdominal content into the thoracic cavity. Various degree of lung hypoplasia on the affected side.	no

Tabla 19. Descripción de anomalías congénitas del sistema digestivo por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- **Anomalías de la pared abdominal**

Los criterios de inclusión de la **gastroquisis** y **onfalocele** quedan detallados en su propia definición. Se muestran en la tabla 20.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Abdominal wall defects		
Gastroschisis	Protrusion of abdominal contents through an abdominal wall defect lateral to an intact umbilical cord and not covered by a membrane.	no
Omphalocele	Herniation of abdominal content through the umbilical ring, the contents being covered by a membrane sometimes ruptured at the time of delivery.	no

Tabla 20. Descripción de anomalías congénitas de la pared abdominal por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾

- **Anomalías del sistema urinario**

Se excluyó la **agenesia renal** unilateral.

Cabe resaltar que la inclusión de la **hidronefrosis congénita** fue estricta. Solo fueron considerados aquellos casos en los que después del nacimiento se constató mediante ecografía una dilatación de la pelvis renal mayor de 10 mm. La hidronefrosis causada por reflujo versículo-ureteral no queda reportada, según indican las normas EUROCAT.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Urinary		
Bilateral renal agenesis including Potter syndrome	Bilateral absence, agenesis, dysplasia or hypoplasia of kidneys including Potter's syndrome. Incompatible with life.	no
Multi cystic renal dysplasia	Multiple, non-communicating cysts of varying size in the kidney without functional kidney tissue.	yes
Congenital hydronephrosis	Obstruction of the urinary flow from kidney to bladder. Only if renal pelvis is 10 mm or more after birth.	yes
Bladder extrophy	Defect in the closure of the bladder and lower abdominal wall.	no
Posterior urethral valve and/or prune belly	Urethral obstruction with dilatation of bladder and hydronephrosis. In severe cases also distended abdomen.	no

Tabla 21. Descripción de anomalías congénitas del sistema urinario por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

Se excluyeron malformaciones menores como la ectopia renal, riñón único, doble sistema ureteral o riñón en herradura con correcta funcionalidad.

- **Anomalías de los genitales**

Se descartaron aquellas deficiencias de la piel que provocaron un recubrimiento completo del pene, al no tratarse estrictamente de **hipospadias**.

El **sexo indeterminado** suele ir acompañado por la anomalía genital correspondiente que provoca la indeterminación, siendo contabilizado en ese subgrupo. Se clasificaron en este subgrupo los casos en los que el sexo era desconocido o no se había realizado el cariotipo.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Genital		
Hypospadias	The urethral meatus is abnormally located and is displaced proximally on the ventral surface of the penis.	yes
Indeterminate sex	Includes true and pseudohermaphroditism male or female.	no

Tabla 22. Descripción de anomalías congénitas de los genitales por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- **Anomalías de las extremidades**

Se excluyó el **talipes equinovaro** de etiología postural intraútero, al considerarse malformación menor. Se entiende que los casos considerados como malformación mayor son aquellos que requieren cirugía o tratamiento con férulas para su corrección.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Limb		
Limb reduction	Total or partial absence or severe hypoplasia of skeletal structure of the limbs.	no
Club foot - talipes equinovarus	Foot anomaly with equinus of the heel, varus of the hindfoot and adductus of the forefoot.	no
Hip dislocation and/or dysplasia	Location of the head of the femur outside its normal position.	no
Polydactyly	Extra digit or extra toe.	no
Syndactyly	Partial or total webbing between 2 or more digits includes minor forms.	yes

Tabla 23. Descripción de anomalías congénitas de las extremidades por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- Otras anomalías

Situs inversus será considerado únicamente en “otras anomalías” y contabilizado únicamente una vez si presenta *situs* inverso cardiaco.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Other anomalies / syndromes		
Skeletal dysplasia	A large group of genetic diseases with developmental disorders of chondro-osseous tissue.	yes
Craniosynostosis	Premature closure of cranial sutures.	yes
Congenital constriction bands / Amniotic bands	Bands in the amniotic fluid that causes constriction of part of the brain, body or limbs, including limb-body-wall complex.	no
<i>Situs inversus</i>	Inverse position of thoracic or abdominal organs or both.	yes
Conjoined twins	Siamese twins.	no
Congenital skin disorders	A group of mainly genetic skin disorders in the newborn.	no
VATER/VACTERL	Association with anomalies of Vertebra, anal atresia, cardiac, trachea- esophageal fistula, esophageal atresia, radial anomaly and limb defects.	no
Vascular disruption anomalies (selected)	Anomalies likely to be due to vascular disruption.	no

Tabla 24. Descripción de otras anomalías congénitas por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- **Síndromes teratogénos con malformaciones**

En los resultados quedan detalladas todas las malformaciones infecciosas maternas que asociaran alguna malformación fetal, aunque no estuviera demostrada la causa-efecto teratogena.

En cambio, para la comparación de prevalencias con el estudio EUROCAT se incluyeron únicamente aquellas malformaciones mayores en las que la relación causa-efecto esté clara (exposición a drogas intraútero, infección materna, etc.)

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Teratogenic syndromes with malformations	Congenital anomalies in pregnancies with known teratogenic exposure.	yes
Fetal alcohol syndrome	Fetal exposure to alcohol during pregnancy with following impact on fetal growth, facial appearance and development.	yes
Valproate syndrome	Fetal exposure to valproate during pregnancy with impact on fetal growth, facial appearance and development. Often associated with spina bifida.	yes
Maternal infections resulting in malformation	Specific maternal viral infections during pregnancy resulting in congenital anomalies in the fetus or infant.	yes

Tabla 25. Descripción de síndromes teratogénos con malformaciones por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- **Síndromes genéticos o microdeleciones**

Las microdeleciones fueron consideradas en este apartado, excluyéndose del de cromosomopatías.

Se incluyeron así mismo aquellas monosomías o deleciones que no queden clasificadas en ningún apartado.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Genetic syndromes and microdeletions	Clinically or genetically diagnosed syndromes with dysmorphic features or congenital anomalies with or without a microdeletion.	yes

Tabla 26. Descripción de síndromes genéticos o microdeleciones por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

- **Cromosomopatías**

Quedan perfectamente definidas con el estudio genético, pudiendo haberse realizado de manera prenatal con diagnóstico invasivo o postnatal. Se describen a continuación (tabla 27), las cromosomopatías más frecuentes y las mutaciones que las caracterizan.

En los resultados presentados se incluyeron todas las mutaciones genéticas encontradas, por antecedente materno o paterno. Se expondrán en un apartado independiente aquellas que no tengan repercusión patológica en el feto, contabilizándose para prevalencias de los resultados globales y excluyéndose para la comparación con los resultados de EUROCAT.

EUROCAT Subgroup	Description	Often diagnosed after one week of age
Chromosomal		
Down syndrome	Karyotype 47,XX +21 or 47,XY +21 and translocations/mosaicism.	no
Patau syndrome/trisomy 13	Karyotype 47,XX +13 or 47,XY +13 and translocations/mosaicism.	no
Edwards syndrome/trisomy 18	Karyotype 47,XX +18 or 47,XY +18 and translocations/mosaicism.	no
Turner syndrome	Karyotype 45,X or structural anomalies of X chromosome.	yes
Klinefelter syndrome	Karyotype 47,XXY or additional X-chromosomes.	yes

Tabla 27. Descripción de cromosomopatías por EUROCAT ⁽¹⁹⁰⁾.

Malformaciones menores

Se excluyeron del estudio las malformaciones menores, tratándose de aquellas que no presenten afectación médica, funcional ni estética. Se debe de tener en cuenta que algunas de estas pueden ser indicadores de otros problemas ocultos. Se detalla a continuación, en la tabla 28 el listado de malformaciones menores excluidas según las recomendaciones de EUROCAT.

Malformaciones menores excluidas	
Head:	Eyes:
<ul style="list-style-type: none"> • Aberrant scal hair patterning • Flat occiput • Dolichocephaly • Plagiocephaly-head asymetry • Bony occipital spur • Third fontanel • Macrocephalus • Facial Asymmetry • Compression facies • Other cong deformities of skull, face and jaw 	<ul style="list-style-type: none"> • Epicanthic folds • Epicanthus inversus • Upward slanting palpebral fissures • Short palpebral fissures • Congenital ectropion • Congenital entropion • Other congenital malformations of eyelid • Dystopia canthorum • Hypertelorism • Hypotelorism • Stenosis or sticture of lacrimal duct • Synophorys • Blue sclera • Crocodile tears
Ears:	Nose:
<ul style="list-style-type: none"> • Primitive shape • Lack of helical fold • Asymmetric size • Posterior angulation • Microtia • Macrotia • Protuberant ears • Absent tragus • Double lobule • Accesorry auricle, preauricular appendage, tag or lobule • Auricular pit • Preauricular sinus or cyst • Narrow external auditory meatus • Low set ears • Bat ear, prominent ear • Unspecified and minos malformation of ear 	<ul style="list-style-type: none"> • Small nares • Notched alas
	Oral regions:
	<ul style="list-style-type: none"> • Borderline small mandible/minor micrognathia • Aberrant frenula • Enamel hipoplasia • Malformed teeth • High arched palate • Tongue tie or cyst of tongue • Macroglossia • Macrostomia • Microstomia • Macrocheilia • Mlcrocheilia • Ranula

(continuación)

Malformaciones menores excluidas	
Neck:	Hands:
<ul style="list-style-type: none">• Mild webbed neck• Sinus, fistula or cyst of branchial cleft• Preauricular sinus or cyst• Other branchial cleft malformations• Congenital malformation of face and neck, unspecified• Torticollis	<ul style="list-style-type: none">• Duplication of thumb nail• Enlarged or hypertrophic nails• Single/abnormal palmar crease• Unusual dermatoglyphics• Clinodactyly (5th finger)• Short fingers (4.5. th finger)• Accesorry capal bones
Feet-Limb:	Skeletal:
<ul style="list-style-type: none">• Syndactyly (2nd-3rd toes)• Gap between toes (1st-2nd)• Short great toe• Recessed toes (4th, 5th)• Enlarged or hipertrophic nails• Clicking hip, subluxation or unstable hip• Metatarsus varus or metatarsus adductus• Hallux varus- other cong varus deformities of feet• Talipes or pes calcaneovalgus• Congenital pes planus• Metatarsus varus-other cong valgus deformiteis of feet• Pes cavus• Clubfoot of postural origin- other cong deformities of feet• Pes cavus• Clubfoot of postural origin- other cong deformities of feet• Congenital deformity of feet, unspecified	<ul style="list-style-type: none">• Cubitus valgus• Prominent sternum• Depressed sternum• Sternum bifidum• Shieldlike chest, other cong deformities of chest• Congenital deformity of spine• Genu valgum• Genu recurvatum• Congenital bowing of femur• Cogenital bowing of fibula and tibia• Gongenital bowing of long bones of leg, unspecified• Spina bifida occulta• Sacral dimple• Cervical rib• Absence of rib• Accesory rib• Congenital lordosis, postural
	Brain:
	<ul style="list-style-type: none">• Arachnoid cyst• Choroid plexus cyst• Anomalies of septum pellucidum
Skin:	Cardiovascular:
<ul style="list-style-type: none">• Hemangioma (other than face or neck)• Pingmented naevus- cong non-neoplastic naevus• Naevus flammeus• Strawberry naevus• Lymphangioma• Angioma• Persistent lanugo• Mongoloid spot (White)• Depigmented spot• Unusual placement of nipples• Accessory niples• Cafe-au lait spot	<ul style="list-style-type: none">• Abscense or hipoplasia of umbilical artery single umbilical artery• Functional or unspecified cardiac murmur• Patent ductus arterius if GA <37 week• Peripheral pulmonary artery stenosis• Patent or persitent foramen ovale
	Pulmonary:
	<ul style="list-style-type: none">• Accesory lobe of lung• Congenital larygeal stridor• Laryngomalacia• Tracheomalacia• Azygos lobe of lung

(continuación)

Malformaciones menores excluidas	
External genitals:	Gastro-intestinal:
<ul style="list-style-type: none">• Deficient or hooded foreskin• Undescended testicle• Unspecified ectopic testis• Retractable testis• Hydrocele of testis• Phymosis• Bifid scrotum• Curvature of penis lateral• Hypoplasia of penis• Hymen imperforatum• Fusion of labia• Proinent labia minora• Enlarged clitoris• Vaginal skin tag• Cyst of vulva• Transient ovarian cyst	<ul style="list-style-type: none">• Hiatus hernia• Pyloric stenosis• Diastasis recti• Umbilical hernia• Inguinal hernia• Meckel's diverticulum
	Cromosomal:
	<ul style="list-style-type: none">• Balanced translocations or inversion in normal individuals
	Renal:
	<ul style="list-style-type: none">• Vesico-ureteral-renal reflux• Hydronephrosis with a pelvis dilatation less than 10mm• Hyperplastic and giant kidney• Single renal cyst
	Other:
	Congenital malformation, unspecified

Tabla 28. Malformaciones menores excluidas en EUROCAT ⁽¹⁹¹⁾.

4.3. Análisis estadístico

Se detalla la prevalencia, proporción e intervalos de confianza de cada defecto congénito de recién nacidos vivos, IVE y feto muerto utilizando las siguientes fórmulas. La prevalencia está calculada por 10.000 nacimientos.

- **Prevalencia total:**

$$\text{Total prevalence} = \frac{\text{Nº Cases (LB+FD+TOPFA)}}{\text{Nº Births (live and still)}} \times 10.000$$

- **Prevalencia de recién nacidos vivos con malformación:**

$$\text{Livebirth prevalence} = \frac{\text{Nº Cases (LB)}}{\text{Nº Births (live)}} \times 10.000$$

- Prevalencia de feto muerto con malformación congénita:

$$\text{Fetal death prevalence} = \frac{\text{Nº Cases (FD)}}{\text{Nº Births (live and still)}} \times 10.000$$

- Prevalencia de IVE por malformación:

$$\text{TOPFA prevalence} = \frac{\text{Nº Cases (TOPFA)}}{\text{Nº Births (live and still)}} \times 10.000$$

Cases (casos)	casos con malformación congénita en la población
LB (live birth)	nacidos vivos
FD (fetal deaths)	feto muerto
TOPFA (termination of pregnancy for fetal anomaly)	interrupción del embarazo por anomalía fetal después del diagnóstico en cualquier edad gestacional
Birth (life and still)	todos los fetos vivos o muertos en la población registrados.

En las tablas de EUROCAT puede haber discrepancias entre el numerador y el denominador, puesto que las interrupciones del embarazo están incluidas en el numerador, pero no en el denominador; en cambio en nuestro estudio, sí han sido tenidas en cuenta al cuantificarse los embarazos que no llegaron a su fin por presentar defecto congénito. Esta diferencia es mínima y no tiene significación en la modificación de la prevalencia, lo que posibilita la comparación de ambos grupos.

- Límite inferior del intervalo de confianza:

$$\text{Lower 95\% confidence limit} = \frac{\left(\frac{1,96}{2} - \sqrt{c+0,02}\right)^2}{b} \times 10.000$$

- Límite superior del intervalo de confianza:

$$\text{Upper 95\% confidence limit} = \frac{\left(\frac{1,96}{2} + \sqrt{c+0,96}\right)^2}{b} \times 10.000$$

c	número de casos
b	número de nacimientos

El intervalo de confianza está calculado usando la distribución de Poisson⁽¹⁹²⁾.

Para el cálculo de las proporciones y el intervalo de confianza a un 95% se utilizaron las siguientes fórmulas.

- Proporción de nacidos vivos:

$$\text{Livebirth proportion} = \frac{\text{Nº Cases (LB)}}{\text{All cases (LB+FD+TOPFA)}} \times 100$$

- Proporción de muerte fetal:

$$\text{Fetal death proportion} = \frac{\text{Nº Cases (FD)}}{\text{All cases (LB+FD+TOPFA)}} \times 100$$

- Proporción de interrupción del embarazo:

$$\text{TOPFA proportion} = \frac{\text{Nº Cases (TOPFA)}}{\text{All cases (LB+FD+TOPFA)}} \times 100$$

Cases (casos)	casos con malformación congénita en la población
LB (live birth)	nacidos vivos
FD (fetal deaths)	feto muerto
TOPFA (termination of pregnancy for fetal anomaly)	interrupción del embarazo por anomalía fetal después del diagnóstico en cualquier edad gestacional

- Límite inferior del intervalo de confianza:

$$\text{Lower 95\% confidence limit} = \frac{p + \frac{1,96^2}{2a} - 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{a} + \frac{1,96^2}{4a^2}}}{1 + \frac{1,96^2}{a}} \times 100$$

- Límite superior del intervalo de confianza:

$$\text{Upper 95\% confidence limit} = \frac{p + \frac{1,96^2}{2a} + 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{a} + \frac{1,96^2}{4a^2}}}{1 + \frac{1,96^2}{a}} \times 100$$

a	todos los casos (nacidos vivos + feto muerto + ive)
p	proporción/100

El intervalo de confianza está calculado utilizando la distribución binomial⁽¹⁹³⁾.

Para el estudio estadístico de los datos se empleó “Microsoft® Excel® 2016”, realizándose la comparación de prevalencia con Chi Cuadrado, aceptando un resultado estadísticamente significativo con un nivel de significación α variable de 0,05, 0,01 o 0,001 y un grado de libertad de 1 para cada defecto congénito, siendo cada una de estos contabilizado individualmente.

Para el cálculo del porcentaje diagnóstico de cada defecto congénito se realizó la suma del diagnóstico prenatal de cada una de las anomalías en recién nacidos más fetos muertos y malformaciones sometidas a IVE, dividiéndola por el total de ese tipo de malformación y multiplicando por 100.

05

LIMITACIONES

5. LIMITACIONES

Las principales limitaciones de este estudio fueron:

Se trata de un estudio retrospectivo de tipo observacional hasta el año 2015. Muchos datos no se encontraban recogidos de manera adecuada y se tuvo que revisar todas las historias clínicas de los recién nacidos para comprobar la existencia de defecto congénito.

El Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa es un centro de referencia para el Hospital de Calatayud, pero también para algunos centros privados, desde donde se derivan pacientes con defectos congénitos mayores o cromosomopatías para seguimiento, confirmación diagnóstica o tratamiento. Esto hace que aumente de manera significativa la tasa de malformaciones mayores sin poder ser contabilizados el número total de embarazos. Se debe considerar que la prevalencia más alta resulta de la derivación exclusivamente de aquellos fetos patológicos.

Se pierden aquellos fetos que son diagnosticados de defecto congénito pero que no nacieron en el HCU por decisión de los progenitores, así como aquellos que realizaron una IVE sin ser comunicada al servicio de obstetricia fuera del área de influencia. Se acepta la pérdida de algún caso por la opción individualizada de optar por segundas opiniones en otros centros.

El HCU no está dotado de servicio de cirugía pediátrica. Algunas de las anomalías que se detallan precisan de intervención quirúrgica urgente tras el nacimiento. Estos recién nacidos fueron derivados a los centros de referencia, incluyéndose numéricamente en este estudio. Se confirma la existencia de defecto congénito a través de la historia clínica o bien por llamada telefónica en el momento del nacimiento.

Existe una ausencia de estudios necrópsicos de algunos de los casos de fetos muertos, dada la dificultad para acceder a los mismos. La mayor parte de IVEs no presentaron necropsia, por lo que se acepta como defecto congénito lo diagnosticado intraútero. En ocasiones, tanto en IVEs como en fetos muertos, se pueden omitir malformaciones asociadas a la principal por la falta del estudio necrópsico. Esto determina con seguridad una disminución de la prevalencia de defectos congénitos asociados.

Ha de suponerse una posible pérdida de recién nacidos con defecto congénito mayor que no precisara derivación al HCU, por poder ser estudiada y tratada en el hospital de Calatayud. No se pudo acceder al registro de nacimientos para comprobación de todas las historias clínicas de ese centro.

En EUROCAT no quedan especificadas las malformaciones consideradas como “otras”, por lo que no se pudo comparar con este trabajo el total numérico de cada subgrupo obtenido en el nuestro. Así pues, para la comparación de la prevalencia con dicho estudio se optó por descartar de cada subgrupo las malformaciones consideradas “otras”.

No se contabilizaron los abortos tempranos ni las IVE que no fueron debidas a defecto congénito. Por ello, cuando se habla de prevalencia en los embarazos se ha de tener en cuenta que se refiere a aquellos embarazos a partir de la 12 semana de gestación.

06

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Resultados globales

Durante el periodo a estudio (del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015) se dieron un total de 15.989 nacimientos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital de Calatayud (tabla 29), considerándose esta cifra como tamaño muestral cuando llevamos a cabo estudios de prevalencia en recién nacidos vivos.

Sin embargo, para el cálculo de prevalencia en el total de embarazos se contabilizan, además, el número de interrupciones del embarazo (IVEs) y de fetos muertos, por lo que la muestra aumenta en este caso a 16.186 sujetos.

Nacidos	HCU	Calatayud	TOTAL
2010	2.645	343	2.988
2011	2.558	323	2.881
2012	2.409	255	2.664
2013	2.235	243	2.478
2014	2.285	247	2.532
2015	2.225	221	2.446
TOTAL	14.357	1.632	15.989

Tabla 29. Nacimientos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital de Calatayud en el periodo a estudio, distribuidos por año.

6.1.1. Defectos congénitos en recién nacidos vivos

Del total de nacimientos acaecidos (15.989), 422 (2,6%) recién nacidos vivos presentaron un defecto congénito mayor. Como se aprecia en la figura 8, en el año 2010 nació un mayor número de niños con defectos congénitos mayores (82), mientras que el 2013 fue el año en el que se apreció una menor incidencia (57).

Las cifras empleadas para la elaboración de las tablas y figuras que se muestran a continuación incluyen todas las malformaciones mayores, incluidas las descritas en los subgrupos “otras”, que no aparecen en el estudio EUROCAT. En el apartado “discusión” se lleva a cabo una comparación con dicho estudio, así como con otros trabajos que lo toman como referencia, y por ello se puede observar que han sido suprimidos de nuestros datos dichas anomalías para no generar sesgos.

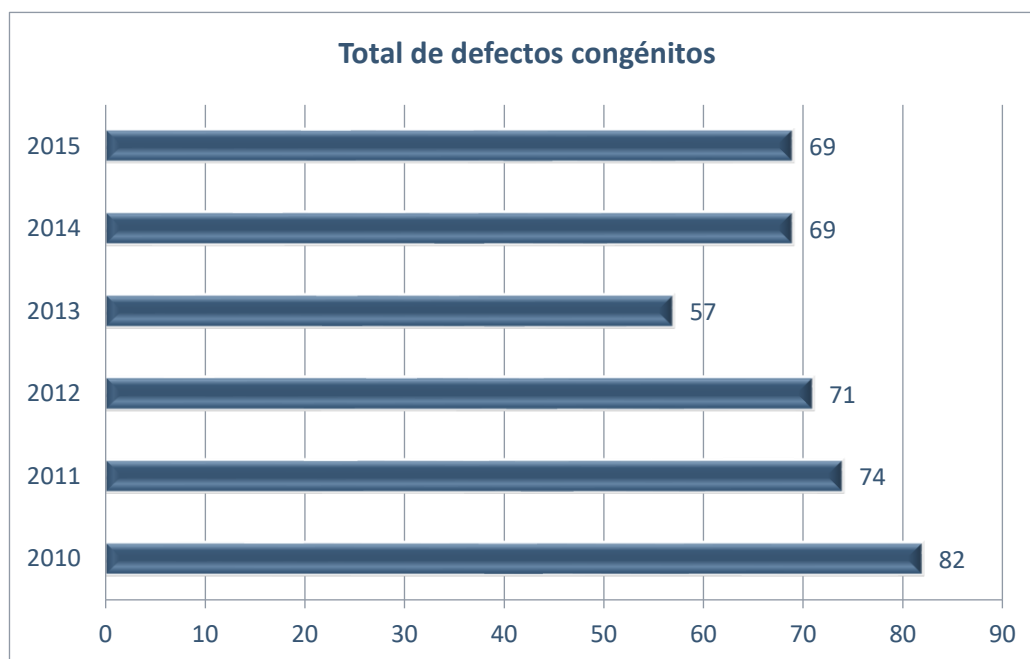


Figura 8. Número total de defectos congénitos en recién nacidos vivos en el periodo a estudio.

En la tabla 30 se refleja la incidencia de defectos congénitos mayores distribuida por año y desglosada según se trataran de defectos estructurales o cromosomopatías, microdeleciones o síndromes genéticos. Se aprecia que, del total de 422 recién nacidos vivos con anomalía congénita, 383 (90,8%) fueron defectos estructurales y 39 (9,2%) cromosomopatías, microdeleciones o síndromes genéticos. La proporción con respecto a los nacidos vivos de defectos estructurales fue de 2,4%, mientras que de cromosomopatías, microdeleciones o síndromes genéticos fue de un 0,2%. En la figura 9 se analizan estos mismos datos en forma de prevalencia por cada 10.000 nacimientos. La media de prevalencia de defectos congénitos por cada 10.000 nacimientos fue de 263,7, oscilando entre 217,9 (año 2013) y 265,7 (año 2015) por cada 10.000.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL
Defectos estructurales	69	71	65	54	59	65	383
Cromosomopatías, microdeleciones o síndromes genéticos	13	3	6	3	10	4	39
TOTAL	82	74	71	57	69	69	422

Tabla 30. Casos de defectos congénitos estructurales y cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos en recién nacidos en el periodo a estudio, distribuidos por años, en HCU.

Con respecto a las cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos, la cifra más baja apareció en el año 2011 (10,4 casos por cada 10.000 nacimientos) y la máxima en el 2010 (43,5 casos por cada 10.000).

La media de prevalencia obtenida de recién nacidos vivos con defectos congénitos fue de 238,91 para malformaciones estructurales y 24,39 de cada 10.000 nacimientos de cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos (tabla 31).

Prevalencia (por 10.000 nacimientos) de malformaciones, defectos estructurales y cromosomopatías, microdeleciones o síndromes genéticos

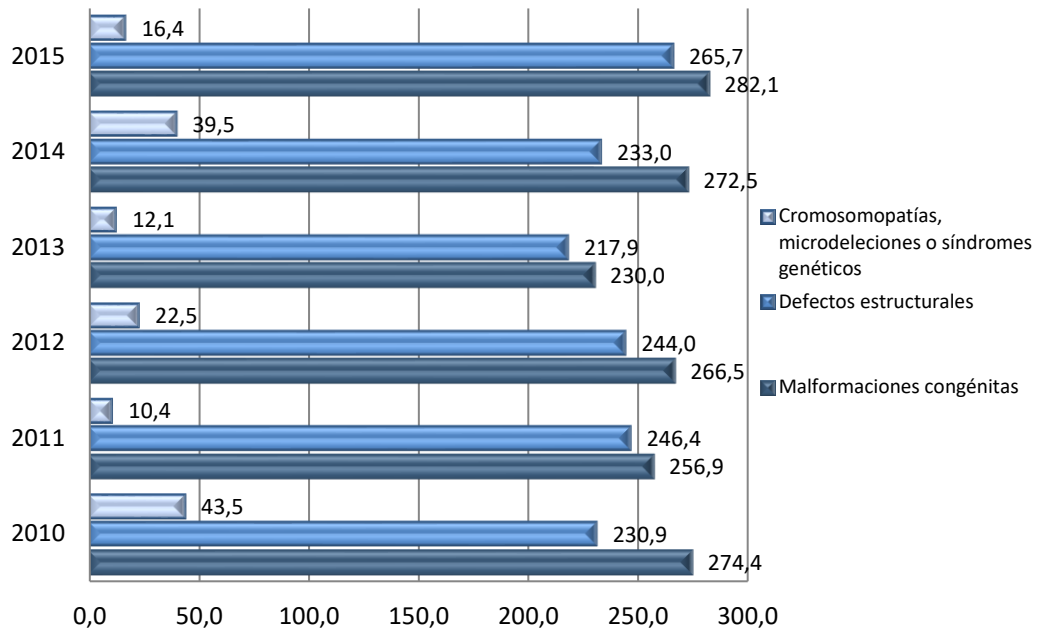


Figura 9. Prevalencia por cada 10.000 nacimientos de malformaciones congénitas, defectos estructurales y cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos en el HCU, distribuidos por año.

En la tabla 31 se muestra un resumen de estos datos, añadiendo el número de casos necesarios para la aparición de un caso de defecto congénito, malformación estructural o cromosomopatía.

	Defectos congénitos	Malformaciones estructurales	Cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos
	82	69	13
2010	274,4 por 10.000 1 caso cada 36	230,9 por 10.000 1 caso cada 44	43,5 por 10.000 1 caso cada 230
2011	74 256,9 por 10.000 1 caso cada 39	71 246,4 por 10.000 1 caso cada 41	3 10,4 por 10.000 1 caso cada 961
2012	71 266,5 por 10.000 1 caso cada 38	65 244 por 10.000 1 caso cada 41	6 22,5 por 10.000 1 caso cada 444
2013	57 230 por 10.000 1 caso cada 44	54 217,9 por 10.000 1 caso cada 46	3 12,1 por 10.000 1 caso cada 826
2014	69 272 por 10.000 1 caso cada 37	59 233,0 por 10.000 1 caso cada 43	10 39,5 por 10.000 1 caso cada 254
2015	69 282,1 por 10.000 1 caso cada 36	65 265,7 por 10.000 1 caso cada 38	4 16,4 por 10.000 1 caso cada 612
	422	382	39
Total	263,93 por 10.000 1 caso cada 38	238,91 por 10.000 1 caso cada 42	24,39 por 10.000 1 caso cada 410

Tabla 31. Prevalencia en nacimientos de defectos congénitos, malformaciones estructurales y cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos detectadas en cada uno de los años en el periodo a estudio y números de sujetos para la aparición de un caso, en HCU.

6.1.2. Defectos congénitos en embarazos

Para el cálculo de la prevalencia de defecto congénito en los embarazos de la población a estudio se deben añadir al tamaño muestral aquellos embarazos que finalizaron de manera temprana debido a una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) o al fallecimiento intraútero secundario a defecto congénito mayor. De esta

forma, a los 15.989 recién nacidos se suman los 172 fetos sometidos a IVE y los 25 fetos fallecidos que padecían anomalía congénita, ascendiendo el total a 16.186 embarazos (tabla 32). La tasa de prevalencia de afectación de defecto congénito en los embarazos se calcula con esta nueva cifra.

Nacidos vivos	Fetos IVEs	Feto muerto	TOTAL
15.989	172	25	16.186

Tabla 32. Nacimientos, IVEs, feto muerto en embarazos en Área III de Zaragoza años 2010 a 2015.

En las tablas 33 a 35 y en la figura 10 se refleja la distribución de casos por año.

Feto sometido a IVE por defecto congénito						
2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
35	25	17	22	34	39	172

Tabla 33. Casos de IVE por defecto congénito en el periodo a estudio, distribuidas por año, en HCU.

Feto muerto con anomalía congénita						
2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
5	2	3	3	4	8	25

Tabla 34. Casos de feto muerto por anomalía congénita en el periodo a estudio, distribuidas por año, en HCU.

Total de anomalías en embarazos							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL
Malformac.congénitas	82	74	71	57	69	69	422
IVE	35	25	17	22	34	39	172
Feto muerto	5	2	3	3	4	8	25
Total	123	101	91	82	107	116	619

Tabla 35. Casos de anomalías congénitas mayores, IVE y feto muerto por malformación en el periodo a estudio, distribuidas por año.

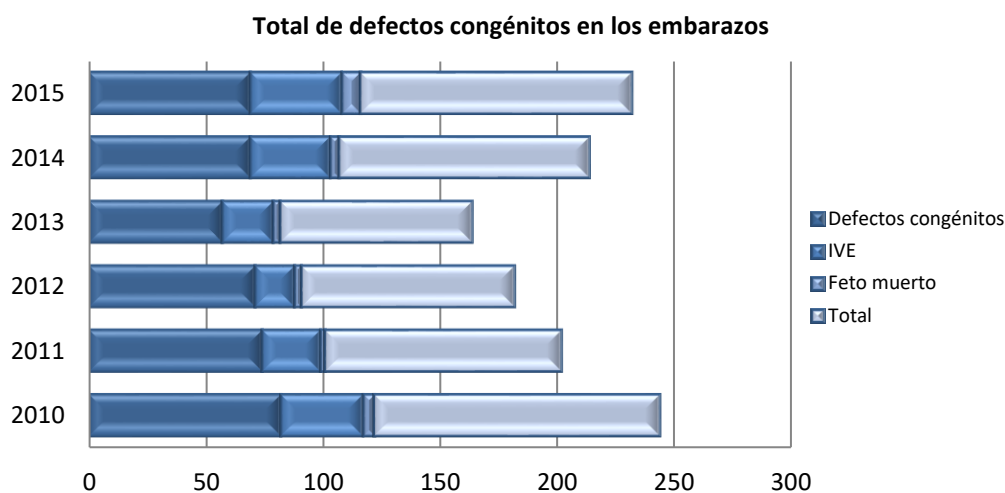


Figura 10. Distribución anual de número de defectos congénitos, IVE y feto muerto por anomalía en el periodo a estudio, en HCU.

En la tabla 36 se refleja, además, la prevalencia por cada 10.000 embarazos, así como el número de sujetos estudiados necesarios para la aparición de un caso.

	Defectos congénitos	IVE	Feto muerto	Total
2010 N=3029	82 270,72 por 10.000 1 caso cada 37	35 115,5 por 10.000 1 caso cada 87	5 16,5 por 10.000 1 caso cada 606	122 402,77 por 10.000 1 caso cada 25
2011 N=2908	74 254,5 por 10.000 1 caso cada 40	25 86 por 10.000 1 caso cada 117	2 6,9 por 10.000 1 caso cada 1545	101 347,3 por 10.000 1 caso cada 29
2012 N=2684	71 264,5 por 10.000 1 caso cada 38	17 63,3 por 10.000 1 caso cada 158	3 11,2 por 10.000 1 caso cada 895	91 339 por 10.000 1 caso cada 30
2013 N=2503	57 227,7 por 10.000 1 caso cada 44	22 87,9 por 10.000 1 caso cada 114	3 12 por 10.000 1 caso cada 834	82 327,6 por 10.000 1 caso cada 31
2014 N=2507	69 275,2 por 10.000 1 caso cada 37	34 135,6 por 10.000 1 caso cada 74	4 16 por 10.000 1 caso cada 627	107 426,8 por 10.000 1 caso cada 24
2015 N=2493	69 276,8 por 10.000 1 caso cada 37	39 156,4 por 10.000 1 caso cada 64	8 32,1 por 10.000 1 caso cada 312	116 465,3 por 10.000 1 caso cada 22
Total N=16185	422 260,73 por 10.000 1 caso cada 39	172 106,3 por 10.000 1 caso cada 95	25 15,4 por 10.000 1 caso cada 648	619 382,42 por 10.000 1 caso cada 27

Tabla 36. Prevalencia de malformaciones congénitas mayores, IVEs y fetos muertos detectadas en cada uno de los años a estudio y números de sujetos para la aparición de un caso, en HCU.

La prevalencia de fetos (nacidos vivos, muertos e IVEs), 619 casos, con defectos congénitos fue de 382,4 de cada 10.000 embarazos con una distribución de 480 fetos con malformaciones estructurales, 296,5 de cada 10.000 embarazos y para cromosopatías, síndromes genéticos y microdeleciones de 85,87 de cada 10.000 embarazos correspondiendo a 139 fetos afectados.

Defectos congénitos como primer diagnóstico de cada grupo a estudio

En esta tabla 37 se muestra el número y prevalencia de cada grupo de malformaciones valorando únicamente la anomalía más importante de cada paciente, es decir, aquella considerada como diagnóstico principal. De esta forma, en la prevalencia grupal solo se tiene en cuenta el primer diagnóstico de malformación.

Grupo de malformación	RN vivo	IVE	Feto muerto	RN+IVE + Feto muerto	RN+IVE+ Feto muerto Prevalencia
Sistema nervioso	29	35	6	70	43,25
Ojos	4	0	0	4	2,47
Oreja, cara, cuello	3	0	0	3	1,85
Cardiopatías	116	17	1	134	82,79
Respiratorio	8	1	0	9	5,56
Orofacial	19	2	0	21	12,97
Digestivas	18	1	1	20	12,36
Defecto pared abdominal	2	4	1	7	4,32
Urinario	77	4	3	84	51,9
Genitales	31	0	0	31	19,15
Extremidades	57	3	0	60	37,07
Musculoesqueléticas	1	8	2	11	6,8
Otras malformaciones	14	3	3	20	12,36
Teratogénicos con malformación	4	2	0	6	3,71
Sd. genéticos y microdeleciones	12	7	0	19	11,74
Cromosopatías	27	85	8	120	74,14
Total	422	172	25	619	382,42
Retirando Sd. genéticos y cromosopatías	383	80	17	480	296,55

Tabla 37. Defectos congénitos como primer diagnóstico por grupos de patología en nacidos vivos, IVEs y fetos muertos, en HCU, en el periodo 2010 a 2015.

Defectos congénitos como primer diagnóstico y descartando “otros defectos mayores” de cada grupo a estudio

En la tabla 38 se muestran los resultados, por grupos de patología, con los que se compararán los estudios publicados hasta la actualidad. Son los obtenidos utilizando los criterios estrictos de inclusión de EUROCAT, donde se excluyen las malformaciones consideradas como “otras” por la variabilidad que ofrecen y teniéndose en cuenta únicamente aquellas consideradas como primer diagnóstico (sin tener en cuenta las que pudieran darse asociadas a este diagnóstico principal).

Grupo de malformación	RN vivo	IVE	Feto muerto	RN+IVE + Feto muerto	RN+IVE+ Feto muerto Prevalencia
Sistema nervioso	13	28	4	45	27,8
Ojos	3	0	0	3	1,85
Oreja, cara, cuello	0	0	0	0	0
Cardiopatías	103	17	1	121	74,76
Respiratorio	6	0	0	6	3,71
Orofacial	17	2	0	19	11,74
Digestivas	12	1	1	14	8,65
Defecto pared abdominal	1	4	1	6	3,71
Urinario	59	4	3	66	40,78
Genitales	28	0	0	28	17,3
Extremidades	57	3	0	60	37,07
Musculoesqueléticas	1	5	2	8	4,94
Otras malformaciones	7	1	0	8	4,94
Teratogénicos con malformación	3	2	0	5	3,09
Sd. genéticos y microdeleciones	12	7	0	19	11,74
Cromosomopatías	15	81	7	103	63,64
Total	344	156	19	519	315,70
Retirando Sd. genéticos y cromosomopatías	310	67	12	389	240,33

Tabla 38. Malformaciones como primer diagnóstico por grupos de patología en HCU, en el periodo 2010 a 2015 retirando “otras malformaciones” de cada subgrupo en nacidos vivos, IVEs y fetos muertos.

6.1.3. Resultados globales de diagnóstico prenatal

De los 16.186 embarazos en los 6 años a estudio, nacieron 422 recién nacidos con defecto congénito, de estos, 194 presentaban diagnóstico prenatal. Todos los pacientes sometidos a IVE (172) y los fetos muertos (25) fueron diagnosticados prenatalmente ascendiendo el diagnóstico prenatal al 63%.

Si se analiza la tasa de diagnóstico prenatal de aquellos defectos congénitos graves que son los que podrían someterse a interrupción del embarazo y se tiene en cuenta, así mismo, aquellos casos diagnosticados prenatalmente que denegaron interrupción de embarazo el porcentaje de diagnóstico prenatal asciende al 89%.

Al tener en cuenta únicamente las malformaciones estructurales el porcentaje diagnóstico fue del 61%, disminuyendo a 58,7% si se realiza la exclusión del grupo de síndromes genéticos y microdeleciones.

Al analizar el porcentaje de diagnóstico prenatal de cromosomopatías se obtuvo una tasa del 78,4% incluyendo los grupos de síndromes genéticos y microdeleciones y las cromosomopatías. Al calcular individualmente la tasa diagnóstica de cromosomopatía se aumenta el porcentaje de diagnóstico prenatal al 89%, siendo un 82,9% para los fetos con síndrome de Down y un 100% para el resto de cromosomopatías. Si se tiene exclusivamente en cuenta aquellas mujeres sometidas al programa de cribado completo, excluyendo aquellos fetos con denegación de amniocentesis o embarazo sin controlar, la tasa de diagnóstico prenatal asciende al 96,4%.

6.1.4. Resultados globales de IVEs

En la serie actual el número de fetos sometidos a IVE ascendió a 172 de 16.186 embarazos registrados (1,06% de los embarazos). Si se tiene en cuenta únicamente aquellos fetos afectados de defecto congénito la tasa de IVE se elevó a 27,7% y si se

analiza exclusivamente aquellos casos diagnosticados, siendo estos los potencialmente interrumpibles prenatalmente, se eleva a 44%.

De los 172 casos sometidos a IVE, 80 fueron debido a malformaciones estructurales correspondiendo al 46,5% de los fetos siendo el 53,5% (92 casos) afectos de cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos.

La prevalencia de IVE en fetos afecto de defecto congénito fue de 106,26 de cada 10.000 embarazos con una distribución para defectos estructurales de 49,42 de cada 10.000 embarazos y prevalencia de 56,84 de cada 10.000 embarazos para cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos.

6.2. Resultados por grupos de patologías

Para la presentación de los resultados por grupos de patologías se toma como modelo las tablas del trabajo creado por EUROCAT, tal y como se explica en el apartado “material y métodos”. Quedan clasificadas todas las malformaciones en dieciséis grupos, según patologías. En cada grupo se incluyen unas anomalías congénitas concretas, definidas por unos criterios estrictos. En el apartado de “otras malformaciones del grupo” se incluyen aquellos defectos que han sido considerados como malformación mayor para desarrollar nuestros datos, pero que no se tendrán en cuenta para la comparación con los resultados del estudio EUROCAT.

Se muestra la prevalencia de defecto congénito (por cada 10.000 embarazos), aisladas o agrupadas, puesto que cada malformación está cuantificada individualmente según los tres grupos a estudio: recién nacido vivo con malformación mayor, feto muerto e interrupción voluntaria de embarazo a partir de la semana 12 de gestación.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN + FM + IVE N	RN + FM + IVE Prevalencia
Sistema nervioso	36	7	38	81	50,04
Defecto del tubo neural	3	1	18	22	13,59
Anencefalia o similar	0	0	4	4	2,47
Encefalocele	0	0	5	5	3,09
Espina bífida	3	1	9	13	8,03
Hidrocefalia	6	2	8	16	9,89
Microcefalia	6	0	0	6	3,71
Holoprosencefalia	0	2	4	6	3,71
Otras anomalías del SNC	21	2	8	31	19,15
Ojos	7	0	0	7	4,32
Microftalmos	2	0	0	2	1,24
Anoftalmos	0	0	0	0	0,00
Cataratas congénitas	2	0	0	2	1,24
Glaucoma congénito	0	0	0	0	0,00
Otras anomalías de los ojos	3	0	0	3	1,85
Oreja, cara, cuello	3	0	1	4	2,47
Ausencia de oreja	0	0	0	0	0,00
Otras anomalías oreja, cara y cuello	3	0	1	4	2,47
Cardiopatías congénitas	155	2	39	196	121,09
Tronco arterial común	1	0	4	5	3,09
Transposición de grandes vasos	7	0	1	8	4,94
Ventrículo único	2	0	1	3	1,85
Defecto tabique ventricular	53	0	3	56	34,60
Defecto tabique auricular	29	0	0	29	17,92
Defecto tabique atrio-ventricular	4	1	7	12	7,41
Tetralogía de Fallot	10	0	2	12	7,41
Atresia o estenosis tricuspídea	1	0	4	5	3,09
Anomalía de Ebstein	1	0	0	1	0,62
Estenosis válvula pulmonar	6	0	0	6	3,71
Atresia válvula pulmonar	2	0	1	3	1,85
Atresia o estenosis válvula aórtica	5	0	4	9	5,56
Hipoplasia corazón izquierdo	3	0	8	11	6,80
Hipoplasia corazón derecho	2	1	3	6	3,71
Coartación de aorta	3	0	1	4	2,47
Anomalía retorno venoso	3	0	0	3	1,85
DAP	9	0	0	9	5,56
Otras anomalías cardíacas	16	0	0	16	9,89
Respiratorio	9	0	1	10	6,18
Atresia de coanas	1	0	0	1	0,62
Malformación adenomatosa quística	6	0	0	6	3,71
Otras anomalías del sistema respiratorio	2	0	1	3	1,85
Orofaciales	21	0	2	23	14,21
Labio leporino con o sin fisura palatina	13	0	0	12	8,03
Fisura palatina	6	0	2	8	4,94
Otras anomalías orofaciales	2	0	0	2	1,24

(continuación)

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN + FM + IVE N	RN + FM + IVE Prevalencia
Sistema digestivo	26	1	4	31	19,15
Atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica	4	1	0	5	3,09
Atresia o estenosis duodenal	1	0	1	2	1,24
Atresia o estenosis de otras partes del intestino delgado	3	0	0	3	1,85
Atresia o estenosis anorrectal	3	0	0	3	1,85
Enfermedad de Hirschsprung	1	0	0	1	0,62
Atresia conducto biliar	0	0	0	0	0,00
Páncreas anular	2	0	0	2	1,24
Hernia diafragmática	3	0	3	6	3,71
Otras anomalías sistema digestivo	9	0	0	9	5,56
Defectos pared abdominal	3	2	4	9	5,56
Gastrosquisis	1	1	2	4	2,47
Onfalocele	1	1	2	4	2,47
Otras anomalías pared abdominal	1	0	0	1	0,62
Urinario	81	3	11	95	58,69
Agenesia renal bilateral incluido Sd. de Potter	3	0	3	6	3,71
Displasia renal	9	0	3	12	7,41
Hidronefrosis congénita	48	1	3	52	32,13
Extrofia vesical o epispadia	1	1	0	2	1,24
Válvula de uretra posterior o Prune Belly	0	1	1	2	1,24
Otras anomalías sistema urinario	20	0	1	21	12,97
Genital	36	0	0	36	22,24
Hipospadias	31	0	0	31	19,15
Sexo indeterminado	1	0	0	1	0,62
Otras anomalías genitales	4	0	0	4	2,47
Extremidades	67	3	7	77	47,57
Reducción de extremidad superior	4	0	3	7	4,32
Reducción de extremidad inferior	2	1	1	4	2,47
Ausencia completa de extremidad	0	0	0	0	0,00
Talipes equinovaro	18	0	2	20	12,36
Displasia de cadera	20	0	0	20	12,36
Polidactilia	15	0	0	15	9,27
Sindactilia	4	0	0	4	2,47
Artrogriposis congénita	0	0	0	0	0,00
Otras anomalías de los miembros	4	2	1	7	4,32
Musculoesquelética	3	3	8	14	8,65
Displasia tanatofórica	0	1	1	2	1,24
Síndrome de Jeunes	0	0	0	0	0,00
Acondroplasia	0	1	4	5	3,09
Craneosinostosis	2	1	0	3	1,85
Bridas amnióticas	0	0	0	0	0,00
Otras anomalías musculoesqueléticas	1	0	3	4	2,47
Otras malformaciones	15	3	4	22	13,59
Asplenia	0	0	0	0	0,00
<i>Situs inversus</i>	2	0	1	3	1,85
Siameses	0	0	1	1	0,62

(continuación)

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN + FM + IVE N	RN + FM + IVE Prevalencia
Alteraciones en la piel	6	0	0	6	3,71
Otras anomalías	7	3	2	12	7,41
Síndromes teratogénicos con malformación	6	0	3	9	5,56
Síndrome fetal alcohólico	0	0	0	0	0,00
Síndrome por valproato	0	0	0	0	0,00
Síndrome por warfarina	0	0	0	0	0,00
Infecciones maternas que afectan con malformación	4	0	2	6	3,71
Otras anomalías teratogénicas con malformación	2	0	1	3	1,85
Síndromes genéticos o microdeleciones	12	0	7	19	11,74
Cromosomopatías	27	8	85	120	74,14
Síndrome Down/trisomía 21	12	1	57	70	43,25
Síndrome Patau/trisomía 13	0	1	4	5	3,09
Síndrome Edward/trisomía 18	0	4	16	20	12,36
Síndrome Turner	0	1	3	4	2,47
Síndrome Klinefelter	3	0	1	4	2,47
Síndrome Cru-du-chat	0	0	0	0	0,00
Síndrome Wolff-Hirschorn	0	0	0	0	0,00
Otras anomalías cromosómicas	1	1	4	6	3,71
Otras anom. cromosóm. sin repercusión patológica	11	0	0	11	6,80
TOTAL	507	32	214	753	465,21

Tabla 39. Prevalencia por cada 10.000 embarazos de defectos congénitos por patología.

Se detalla a continuación los diferentes defectos congénitos mayores por grupos de patología, analizando prevalencia y proporción en los nacidos vivos, fetos muertos e interrupciones voluntarias de embarazo. Se definen a su vez las malformaciones asociadas a aquella considerada como diagnóstico principal.

6.2.1. Sistema nervioso central

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Sistema nervioso	36	29	20	13	14	7	38	81	80,2%
Defecto del tubo neural	3	3	2	2	1	0	0	22	97,4%
Anencefalia o similar	0	0	0	0	0	0	4	4	100,0%
Encefalocele	0	0	0	0	0	0	5	5	100,0%
Espina bífida	3	3	2	2	1	1	9	13	92,3%
Hidrocefalia	6	6	3	3	3	2	8	16	81,3%
Microcefalia	6	4	2	0	4	0	0	6	33,3%
Holoprosencefalia	0	0	0	0	0	2	4	6	100,0%
Otras anomalías del SNC	21	16	13	8	8	2	8	31	74,2%

Tabla 40. Defectos congénitos del sistema nervioso central.

Aparecieron un total de 81 malformaciones congénitas del sistema nervioso entre los 16.186 pacientes a estudio, quedando cuantificadas individualmente en la tabla 40. Se dieron 36 casos en fetos vivos, 7 en fetos muertos y 38 en IVE. De los 36 fetos vivos, 29 presentaban malformación del SNC como primer diagnóstico. Del total de nacidos con malformaciones del SNC, fueron diagnosticadas 20 de forma prenatal. De estos, 13 fueron consideradas como primer diagnóstico.

La malformación más frecuente del SNC fue el grupo considerado como “otras malformaciones del SNC”, las cuales se detallarán posteriormente, seguidas de la hidrocefalia y de la espina bífida.

Se diagnosticaron prenatalmente el 80,2% de las malformaciones del sistema nervioso, tratándose del 100% en los casos de anencefalia, encefalocele, y holoprosencefalia. La espina bífida se diagnosticó en el 92,3% de los casos siendo, el caso sin diagnóstico, un feto con espina bífida oculta. La hidrocefalia se diagnosticó de forma prenatal en un 81,3% de los casos y la microcefalia en un 33%.

De los 29 pacientes nacidos con malformación del SNC como primer diagnóstico, seis ingresaron en la unidad de neonatos, tres fallecieron postnatalmente y dos precisaron de traslado a UCI. Cuatro de estos pacientes nacidos presentaban malformación asociada: *genu recurvatum*, hipospadias, anomalía del retorno venoso cardiaco e hipotonía generalizada muscular por asociación a atrofia pontocerebelosa.

Los siete pacientes que presentaban como segunda o tercera malformación patología en el sistema nervioso se trataron de casos asociados a cromosomopatías, síndromes genéticos con microdeleciones, síndromes teratógenos, infecciones maternas con malformación y en un caso una ausencia de extremidad.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Sistema nervioso	50,04	(39,75-62,19)	22,52	(15,77-31,17)	4,32	(1,72-8,93)	23,48	(16,62-32,22)
Defecto del tubo neural	13,59	(5,90-27,93)	1,88	(0,36 -5,52)	0,00	(0,00 -0,00)	11,12	(4,16 -24,15)
Anencefalia o similar	2,47	(0,65 -6,35)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 -0,00)	2,47	(0,65 -6,35)
Encefalocele	3,09	(0,98 -7,23)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 -0,00)	3,09	(0,98 -7,23)
Espina bífida	8,03	(4,27 -13,74)	1,88	(0,36 -5,52)	0,62	(0,00 -3,50)	5,56	(2,53 -10,57)
Hidrocefalia	9,89	(5,64 -16,06)	3,75	(1,36 -8,19)	1,24	(0,12 -4,51)	4,94	(2,12 -9,75)
Microcefalia	3,71	(1,34 -8,09)	3,75	(1,36 -8,19)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 -0,00)
Holoprosencefalia	3,71	(1,34 -8,09)	0,00	(0,00 -0,00)	1,24	(0,12 -4,51)	2,47	(0,65 -6,35)
Otras anomalías del SNC	19,15	(13,01 -27,18)	13,13	(8,13 -20,08)	1,24	(0,12 -4,51)	4,94	(2,12 -9,75)

Tabla 41. Prevalencia de malformaciones del SNC en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia total de malformaciones del SNC fue de 50 de cada 10.000 embarazos. Entre recién nacidos, la malformación con mayor prevalencia fue la microcefalia y la hidrocefalia, con cifras similares. Entre los fetos muertos, la más prevalente fue la holoprosencefalia y la hidrocefalia, mientras que entre interrupciones voluntarias del embarazo fue la espina bífida, seguida de la hidrocefalia y del grupo de “otras malformaciones del SNC”.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Sistema nervioso	44,4%	(34,1% - 55,3%)	8,6%	(4,2% - 16,8%)	46,9%	(36,4% - 57,7%)
Defecto del tubo neural	23,1%	(8,2% - 50,3%)	7,7%	(1,4% - 33,3%)	89,7%	(50,0% - 95,8%)
Anencefalia o similar	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	100,0%	(51,0% - 100,0%)
Encefalocele	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	100,0%	(56,6% - 100,0%)
Espina bífida	23,1%	(8,2% - 50,3%)	7,7%	(1,4% - 33,3%)	69,2%	(42,4% - 87,3%)
Hidrocefalia	37,5%	(18,5% - 61,4%)	12,5%	(3,5% - 36,0%)	50,0%	(28,0% - 72,0%)
Microcefalia	100,0%	(61,0% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Holoprosencefalia	0,0%	(0,0% - 0,0%)	33,3%	(9,7% - 70,0%)	66,7%	(30,0% - 90,3%)
Otras anomalías del SNC	67,7%	(50,1% - 81,4%)	6,5%	(1,8% - 20,7%)	25,8%	(13,7% - 43,2%)

Tabla 42. Proporción de malformaciones del SNC según nacidos, feto muerto o IVE.

En el 46,9% de los fetos que padecían malformación del sistema nervioso central se decidió interrumpir el embarazo. Esta cifra llega al 100% en el caso de la anencefalia y el encefalocele, 69,2% de los casos de espina bífida y el 66,7% de la holoprosencefalia. Destaca la hidrocefalia, con un 50% de casos en los que se interrumpió el embarazo, así como la microcefalia en ningún caso.

Se detallan a continuación la casuística de las diferentes malformaciones:

Anencefalia o similar (4)

Los cuatro casos de anencefalia fueron diagnosticados prenatalmente en el primer trimestre y finalizaron con una interrupción voluntaria del embarazo. Uno de ellos se trataba de un embarazo gemelar, realizándose una IVE selectiva del feto afectado.

Encefalocele (5)

Los cinco casos fueron diagnosticados prenatalmente, finalizando el embarazo en el primer trimestre excepto en uno de los casos, en el que finalizó en la semana 24 de gestación.

Uno de ellos se asoció al consumo de metrotexate materno.

Espina bífida (13)

Nació un feto con espina bífida con diagnóstico prenatal en la semana 18 de gestación; padecía un Arnold Chiari tipo I y un mielomeningocele. Falleció a las pocas horas de nacer.

El segundo caso fue diagnosticado postnatalmente por presentar una disrupción en la zona sacra. Asociaba una anomalía cardíaca con drenaje venoso pulmonar anómalo e hipertrofia del ventrículo derecho.

Recién nacido con diagnóstico prenatal en la semana 20 de gestación de espina bífida oculta con confirmación al nacimiento. No presentaba otras anomalías asociadas.

Un feto muerto en el primer trimestre con imagen compatible con espina bífida.

Los nueve fetos en los que se llevó a cabo la IVE presentaban alteración ecográfica con signo del “limón y la banana” y elevación de la alfafetoproteína. Uno de ellos asociaba malformación en extremidades.

Hidrocefalia (16)

De los tres pacientes sin diagnóstico prenatal, dos fueron diagnosticados de Malformación de Dandy Walker, siendo ambos prematuros de 26 y 27 semanas de gestación. Uno de ellos presentaba asociado hipospadias.

El tercer paciente falleció a los meses de vida con diagnóstico de atrofia cerebelosa y vermiana y asociaba malformación en extremidades con *genu recurvatum*. Este paciente ha presentado dos hermanos con el mismo diagnóstico y pronóstico, con fallecimiento a los meses de vida por hipotonía generalizada. El diagnóstico final fue de atrofia pontocerebelosa con distrofia muscular tipo I o enfermedad de Werding-Hoffmann.

Los tres pacientes con diagnóstico prenatal presentaban ventriculomegalia mayor de 15 mm en todos los casos. Fue confirmada al nacimiento.

Dos fetos muertos con hidrocefalia de 17 mm, uno de ellos asociaba agenesia parcial de cuerpo calloso. Uno de ellos estaba pendiente de decisión de interrupción de embarazo y el otro de visita en el Hospital Clinic de Barcelona.

De las siete interrupciones voluntarias del embarazo por hidrocefalia, una de ellas se realizó posterior a la semana 24 de gestación.

Un feto presentó como segundo diagnóstico hidrocefalia, por asociarse a cardiopatía congénita con canal aurículo-ventricular. Así mismo, asociaba una agenesia parcial de cuerpo calloso.

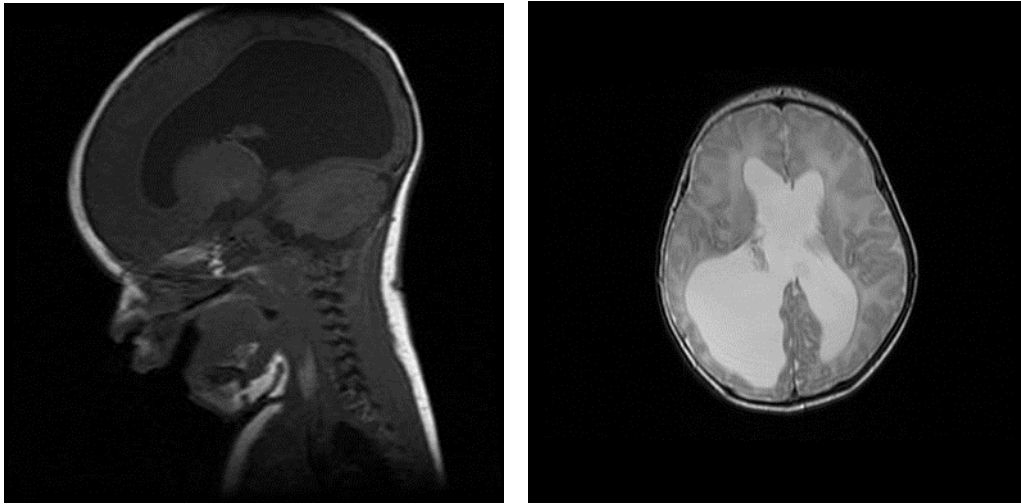


Figura 11. Cortes sagital y coronal de RMN en RN con hidrocefalia congénita.

Microcefalia (6)

Nacieron seis niños con un perímetro cefálico menor de 3 desviaciones estándar de la media:

- Cuatro fueron diagnosticados postnatalmente, tratándose de malformaciones aisladas.
- Dos de ellos fueron diagnosticados prenatalmente y estaban asociadas una de ellas a síndrome genético con microdelección y el otro a malformación de extremidades con reducción de extremidad superior.

Holoprosencefalia (6)

- Dos fetos muertos que padecían holoprosencefalia. El primero de ellos fallecido a la semana 19, asociando malformaciones en extremidades. El segundo feto muerto estaba asociado a una cromosomopatía (triploidía),

falleciendo antes de la amniocentesis. También se apreciaron malformaciones en extremidades.

- Tres fetos interrumpieron el embarazo por holoprosencefalia, dos de ellos presentaban asociadas malformaciones faciales.
- Un feto que fue sometido a IVE presentaba cromosomopatía T18.

Otras anomalías del SNC (31)

Nacieron 21 pacientes con “otras anomalías del SNC”, 13 de las cuales fueron diagnosticados prenatalmente, siendo 8 de estas considerados como primer diagnóstico.

Se diagnosticaron prenatalmente como primer diagnóstico:

- Cuatro pacientes con agenesia parcial o total de cuerpo calloso. Se confirmaron postnatalmente. Uno de ellos asociaba anomalías de fosa posterior y un quiste de Blake, precisando traslado postnatal temprano a hospital de referencia de neurocirugía pediátrica para valoración.
- Cuatro pacientes con quistes cerebrales en diferentes localizaciones.

Como segundos diagnósticos de manera prenatal fueron observados:

- Un paciente con diagnóstico de síndrome de Joubert, con asociación de megacisterna magna con variante de Dandy Walker. Así mismo, asociaba colobomas oculares.
- Hijo de paciente con VIH y hepatitis B con hidrocefalia y agenesia del cuerpo calloso. Se trata de un diagnóstico tardío, ofreciéndose IVE que fue rechazada por la paciente.
- Un caso asociado a cromosomopatía, con diagnóstico de tumor epidermoide cerebral congénito.
- Un feto hijo de madre ADVP con quiste cerebrales y leucomalacia.

- Un caso de síndrome de Pitt-Hopkins, que asoció agenesia del cuerpo calloso y ventriculomegalia bilateral.

De los ocho fetos sin diagnóstico prenatal de malformación:

- Cuatro presentaban quistes cerebrales como malformación aislada.
- Uno se trató de una hemorragia masiva con diagnóstico final de glioblastoma multiforme congénito.
- Una leucoencefalopatía inespecífica con depósito de oligoelementos.
- Una atrofia oligopontocerebelosa, con éxitus tardío por evolución tórpida.
- Una atrofia pontocerebelosa con distrofia muscular tipo I o enfermedad de Werding- Hoffmann.

Hubo dos fetos muertos con primer diagnóstico de “otras malformaciones del SNC”:

- Una hipoplasia del vermis cerebeloso, tratándose de una variante de Dandy Walker.
- Un feto con marcadores diagnósticos alterados con sospecha de malformación del SNC.

Se interrumpió el embarazo en ocho pacientes por “otras malformaciones del SNC”, siete de ellas fueron consideradas como primer diagnóstico:

- Cuatro agenesias de cuerpo calloso, todas ellas diagnosticadas más allá de la semana 24 de gestación. Dos de ellas presentaban malformaciones asociadas: una con hidronefrosis y la otra con afectación de la corteza cerebral. Una de ellas se consideró malformación aislada, precisando interrumpir el embarazo fuera de España por criterios legales. En el último caso se realizó la interrupción tras aceptación del Comité Clínico.
- Una hipoplasia de cuerpo calloso.
- Un paciente polimalformado con megacisterna y afectación del SN con hipoplasia de extremidades.

- Un paciente polimalformado con hemorragia cerebral, hidrocefalia, quiste aracnoideo, agenesia del cuerpo calloso y alteración de la columna vertebral con cifoescoliosis. Asociaba así mismo displasia renal.
- Por último, una malformación que fue asociada a trisomía del 18 con quistes cerebrales y cardiopatía, con defectos en el tabique ventricular.

6.2.2. Malformaciones de ojos

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Ojos	7	4	2	0	5	0	0	7	28,6%
Microftalmos	2	2	0	0	2	0	0	2	0,0%
Anoftalmos	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Cataratas congénitas	2	1	1	0	1	0	0	2	50,0%
Glaucoma congénito	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Otras anomalías de los ojos	3	1	1	0	2	0	0	3	33,3%

Tabla 43. Defectos congénitos de los ojos.

En total hubo siete defectos congénitos de los ojos entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose a su vez su distribución en la tabla 43. De los siete fetos vivos, cuatro presentaban el defecto congénito de los ojos como primer diagnóstico. Del total de defectos congénitos de los ojos en recién nacidos, dos fueron diagnosticadas prenatalmente sin ser ninguna de ellas considerada como primer diagnóstico, al asociarse una a un síndrome teratógeno y la otra a un síndrome genético.

Se diagnosticaron prenatalmente el 28,6% de las anomalías de los ojos, siendo el diagnóstico del 50% en cataratas congénitas y del 33,3% en otras anomalías de los ojos.

El diagnóstico más frecuente fue “otras anomalías de los ojos” que se detallarán posteriormente, seguidas del microftalmos y de las cataratas congénitas.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Ojos	4,32	(1,72 - 8,93)	4,38	(1,74 - 9,04)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 -0,00)
Microftalmos	1,24	(0,12 - 4,51)	1,25	(0,12 - 4,56)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 -0,00)
Anoftalmos	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 -0,00)
Cataratas congénitas	1,24	(0,12 - 4,51)	1,25	(0,12 - 4,56)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 -0,00)
Glaucoma congénito	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 -0,00)
Otras anomalías ojos	1,85	(0,35 - 5,45)	1,88	(0,36 - 5,52)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 -0,00)

Tabla 44. Prevalencia de malformaciones de los ojos en RN, fetos muertos o IVEs.

La mayor prevalencia de malformaciones de los ojos fue la considerada como “otras anomalías de los ojos” seguida de microftalmos y cataratas congénitas. No se registraron casos de anoftalmos y de glaucoma congénito.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Ojos	100,0%	(64,6% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Microftalmos	100,0%	(34,2% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Anoftalmos	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Cataratas congénitas	100,0%	(34,2% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Glaucoma congénito	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Otras anomalías ojos	100,0%	(43,8% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)

Tabla 45. Proporción de malformaciones de los ojos según nacidos, feto muerto o IVE.

El 100% de los casos de malformaciones de los ojos se dieron en nacidos vivos.

Se detallan a continuación:

Microftalmos (2)

- Dos recién nacidos, uno de ellos siendo un embarazo poco controlado, presentando un queratoglobos.
- El otro paciente presentaba un microftalmos con coloboma y afectación del nervio óptico.

Cataratas congénitas (2)

- Paciente con subluxación del cristalino, fruto de un embarazo poco controlado.
- Asociado a síndrome teratógeno por ser hijo de madre afectada de CMV congénito. Así mismo, presentaba enfermedad de Hirschsprung.

Otras anomalías de los ojos (3)

- Recién nacido sin diagnóstico prenatal, con coloboma retiniano.
- Paciente con fisura palatina que asociaba agenesia del párpado inferior, con sinequia iris-corneal, leucoma corneal y coloboma en iris de ojo derecho.
- Asociado a síndrome de Joubert el paciente presentaba un coloboma ocular.

6.2.3. Malformaciones de oreja, cara, cuello

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Oreja, cara, cuello	3	3	0	0	3	0	1	4	25,0%
Ausencia de oreja	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Otras anomalías oreja, cara y cuello	3	3	0	0	3	0	1	4	25,0%

Tabla 46. Defectos congénitos de oreja, cara y cuello.

En total se diagnosticaron tres malformaciones de la oreja, cara o cuello. Ninguna de ellas presentaba diagnóstico prenatal y todas fueron consideradas como primer diagnóstico y fueron englobadas en “otras anomalías de oreja, cara y cuello”.

Se diagnosticaron prenatalmente el 25% de las malformaciones de oreja, cara y cuello.

Un único caso de malformación de oreja, cara y cuello en fetos que no llegaron a fin de gestación; estaba asociada a otras malformaciones.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Oreja, cara, cuello	2,47	(0,65 – 6,35)	1,88	(0,36 – 5,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)
Ausencia de oreja	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Otras anomalías oreja, cara y cuello	2,47	(0,65 – 6,35)	1,88	(0,36 – 5,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 – 3,50)

Tabla 47. Prevalencia de malformaciones de oreja, cara y cuello en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia total de malformaciones de oreja, cara y cuello fue del 2,47 de cada 10.000 embarazos.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Oreja, cara, cuello	75,0%	(30,1% - 95,4%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	25,0%	(4,6% - 69,9%)
Ausencia de oreja	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Otras anomalías oreja, cara y cuello	75,0%	(30,1% - 95,4%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	25,0%	(4,6% - 69,9%)

Tabla 48. Proporción de malformaciones de oreja, cara y cuello según nacidos, feto muerto o IVE.

El 75% de los niños con malformaciones de oreja, cara y cuello nacieron y en un 25% se llevó a cabo IVE.

Se detallan a continuación las malformaciones:

Otras malformaciones de oreja, cara y cuello (4)

- Un feto presentaba el pabellón auricular displásico con CAE imperforado.
- Asimetría facial con alteraciones menores en pabellón auricular.
- Displasia del pabellón auricular en el contexto de síndrome de Goldenhar.
- La IVE se trataba de un caso con ausencia de nariz y asociación a holoprosencefalia.

6.2.4. Cardiopatías congénitas

	RN	RN	RN	1er	No	Feto	IVE	Total	% dx
Cardiopatías congénitas	155	116	50	35	105	2	39	196	46,4%
Tronco arterial común	1	1	1	1	0	0	4	5	100,0%
Transposición de grandes vasos	7	7	3	3	4	0	1	8	50,0%
Ventrículo único	2	2	2	2	0	0	1	3	100,0%
Defecto tabique ventricular	53	41	7	0	46	0	3	56	17,9%
Defecto tabique auricular	29	16	3	1	26	0	0	29	10,3%
Defecto tabique atrio-ventricular	4	0	2	0	2	1	7	12	83,3%
Tetralogía de Fallot	10	10	8	8	2	0	2	12	83,3%
Atresia o estenosis tricuspídea	1	0	1	0	0	0	4	5	100,0%
Anomalía de Ebstein	1	1	1	1	0	0	0	1	100,0%
Estenosis válvula pulmonar	6	5	1	0	5	0	0	6	16,7%
Atresia válvula pulmonar	2	1	2	1	0	0	1	3	100,0%
Atresia o estenosis válvula aórtica	5	3	3	1	2	0	4	9	77,8%
Hipoplasia corazón izquierdo	3	3	3	3	0	0	8	11	100,0%
Hipoplasia corazón derecho	2	2	2	2	0	1	3	6	100,0%
Coartación de aorta	3	3	2	2	1	0	1	4	75,0%
Anomalía retorno venoso	3	1	1	1	2	0	0	3	33,3%
DAP	9	7	1	0	8	0	0	9	11,1%
Otras anomalías cardíacas	16	13	9	9	7	0	0	16	56,3%

Tabla 49. Defectos congénitos de cardiopatías congénitas.

En total hubo 196 cardiopatías congénitas entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose a su vez su distribución en la tabla 49, con 155 fetos vivos, 2 fetos muertos y 39 IVE con este tipo de defecto congénito. De los 155 fetos vivos, 116 presentaban malformación cardíaca como primer diagnóstico. Del total de cardiopatías congénitas, 50 fueron diagnosticadas prenatalmente. De estas, 35 fueron consideradas como primer diagnóstico.

De los 116 pacientes con primer diagnóstico de cardiopatía congénitas debieron ingresar en la unidad de neonatos 6 de los recién nacidos, 3 fallecieron postnatalmente y 8 precisaron de traslado postnatal. 22 pacientes nacieron fuera de nuestro hospital por precisar asistencia inmediata tras diagnóstico prenatal, de equipo de cirugía cardíaca. De estos fallecieron 3 a los pocos días del nacimiento.

Se diagnosticaron de forma prenatal el 46,4% de las cardiopatías congénitas, ascendiendo esta cifra al 100% en los casos de ventrículo único, atresia o estenosis tricuspídea, anomalía de Ebstein, atresia de la válvula pulmonar, hipoplasia del corazón izquierdo y del corazón derecho y anomalía del retorno venoso. Con un porcentaje mayor al 70% se diagnosticaron prenatalmente: tetralogía de Fallot, atresia o estenosis de la válvula aórtica y la coartación de aorta. Con un diagnóstico menor al 30% de manera prenatal nos encontramos con los defectos del tabique interventricular, interauricular, defectos del tabique atrioventricular, estenosis de la válvula pulmonar y el DAP.

Las cardiopatías congénitas más frecuentes fueron, con una diferencia importante en la prevalencia, los defectos del tabique ventricular, seguidos de los defectos del tabique auricular y, ya con menor prevalencia, los defectos del tabique atrioventricular, la tetralogía de Fallot y la hipoplasia del corazón izquierdo.

De los 116 pacientes con primer diagnóstico de cardiopatía congénita, 19 presentaron alguna otra malformación cardíaca asociada y 5 asociaron otro tipo de defectos congénitos como hipospadias, fisura palatina (2), *situs inversus* y asociación a enfermedad infecciosa materna con malformación.

39 pacientes presentaron la cardiopatía congénita como segunda o tercera malformación al estar asociadas a: 20 de los casos a otra malformación cardíaca, 8 casos a síndrome de Down y con menor prevalencia a alteraciones del sistema digestivo, defectos del tubo neural, afectación urológica y en dos pacientes a otros síndromes genéticos con microdelección.

	Prevalencia Total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Cardiopatías congénitas	121,09	(104,74 - 139,27)	96,94	(82,29 - 113,45)	1,24	(0,12 - 4,51)	24,09	(17,14 - 32,94)
Tronco arterial común	3,09	(0,98 - 7,23)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,00	(0,00 - 0,00)	2,47	(0,65 - 6,35)
Transposición de grandes vasos	4,94	(2,12 - 9,75)	4,38	(1,74 - 9,04)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)
Ventrículo único	1,85	(0,35 - 5,45)	1,25	(0,12 - 4,56)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)
Defecto tabique ventricular	34,60	(26,14 - 44,92)	33,15	(24,84 - 43,35)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,85	(0,35 - 5,45)
Defecto tabique auricular	17,92	(12,00 - 25,73)	18,14	(12,15 - 26,05)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Defecto tabique atrio-ventricular	7,41	(3,82 - 12,96)	2,50	(0,66 - 6,43)	0,62	(0,00 - 3,50)	4,32	(1,72 - 8,93)
Tetralogía de Fallot	7,41	(3,82 - 12,96)	6,25	(2,99 - 11,51)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,24	(0,12 - 4,51)
Atresia o estenosis tricuspídea	3,09	(0,98 - 7,23)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,00	(0,00 - 0,00)	2,47	(0,65 - 6,35)
Anomalía de Ebstein	0,62	(0,00 - 3,50)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Estenosis válvula pulmonar	3,71	(1,34 - 8,09)	3,75	(1,36 - 8,19)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Atresia válvula pulmonar	1,85	(0,35 - 5,45)	1,25	(0,12 - 4,56)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)
Atresia o estenosis válvula aórtica	5,56	(2,53 - 10,57)	3,13	(0,99 - 7,32)	0,00	(0,00 - 0,00)	2,47	(0,65 - 6,35)
Hipoplasia corazón izquierdo	6,80	(3,38 - 12,17)	1,88	(0,36 - 5,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	4,94	(2,12 - 9,75)
Hipoplasia corazón derecho	3,71	(1,34 - 8,09)	1,25	(0,12 - 4,56)	0,62	(0,00 - 3,50)	1,85	(0,35 - 5,45)
Coartación de aorta	2,47	(0,65 - 6,35)	1,88	(0,36 - 5,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)
Anomalía retorno venoso	1,85	(0,35 - 5,45)	1,88	(0,36 - 5,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
DAP	5,56	(2,53 - 10,57)	5,63	(2,56 - 10,70)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Otras anomalías cardíacas	9,89	(5,64 - 16,06)	10,01	(5,71 - 16,26)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)

Tabla 50. Prevalencia de cardiopatías congénitas en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de cardiopatía congénita fue de 121,09 de cada 10.000 embarazos. La prevalencia en recién nacidos fue alta, siendo de 96,94 de cada 10.000 recién nacidos.

En recién nacidos la prevalencia mayor de cardiopatía congénita fueron los defectos del tabique ventricular (33,15 de cada 10.000) y auricular (18,14 de cada 10.000). Le siguen la tetralogía de Fallot, el DAP y la transposición de los grandes vasos.

En fetos muertos las cardiopatías que se diagnosticaron en dos pacientes fueron el defecto del tabique atrio-ventricular y la hipoplasia del corazón izquierdo.

La interrupción del embarazo por cardiopatía congénita se dio (de mayor a menor prevalencia) en casos de: hipoplasia de corazón izquierdo, defecto del tabique atrio-ventricular, tronco arterial común y atresia o estenosis de la válvula aórtica y tricuspídea.

	Proporción		Proporción		Proporción	
Cardiopatías congénitas	79,1%	(72,9% - 84,2%)	1,0%	(0,3% - 3,6%)	19,9%	(14,9% - 26,0%)
Tronco arterial común	20,0%	(3,6% - 62,4%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	80,0%	(37,6% - 96,4%)
Transposición de grandes vasos	87,5%	(52,9% - 97,8%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	12,5%	(2,2% - 47,1%)
Ventrículo único	66,7%	(20,8% - 93,9%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	33,3%	(6,1% - 79,2%)
Defecto tabique ventricular	94,6%	(85,4% - 98,2%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	5,4%	(1,8% - 14,6%)
Defecto tabique auricular	100,0%	(88,3% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Defecto tabique atrio-ventricular	33,3%	(13,8% - 60,9%)	8,3%	(1,5% - 35,4%)	58,3%	(32,0% - 80,7%)
Tetralogía de Fallot	83,3%	(55,2% - 95,3%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	16,7%	(4,7% - 44,8%)
Atresia o estenosis tricuspídea	20,0%	(3,6% - 62,4%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	80,0%	(37,6% - 96,4%)
Anomalía de Ebstein	100,0%	(20,7% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Estenosis válvula pulmonar	100,0%	(61,0% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Atresia válvula pulmonar	66,7%	(20,8% - 93,9%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	33,3%	(6,1% - 79,2%)
Atresia o estenosis válvula aórtica	55,6%	(26,7% - 81,1%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	44,4%	(18,9% - 73,3%)
Hipoplasia corazón izquierdo	27,3%	(9,7% - 56,6%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	72,7%	(43,4% - 90,3%)
Hipoplasia corazón derecho	33,3%	(9,7% - 70,0%)	16,7%	(3,0% - 56,4%)	50,0%	(18,8% - 81,2%)
Coartación de aorta	75,0%	(30,1% - 95,4%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	25,0%	(4,6% - 69,9%)
Anomalía retorno venoso	100,0%	(43,8% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
DAP	100,0%	(70,1% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Otras anomalías cardiacas	100,0%	(80,6% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)

Tabla 51. Proporción de cardiopatías congénitas según nacidos, feto muerto o IVE.

El 79,1% de los casos cardiopatías congénitas llegaron a nacer, interrumpiéndose el embarazo en un 19,9%. En el 80% de los fetos que padecieron tronco arterial común y atresia o estenosis de la tricuspídea se decidió interrumpir el embarazo. En el 72,7% de las hipoplasias de corazón izquierdo también se realizó interrupción temprana.

Tronco arterial común (5)

- El recién nacido con tronco arterial común fue diagnosticado prenatalmente, decidiendo los familiares continuar el embarazo a pesar del mal pronóstico. Asociaba canal atrio-ventricular y falleció a los 15 días de vida.

- Uno de los cuatro fetos en los que se interrumpió el embarazo por truncus estaba asociado a síndrome de delección 22q11.2, también llamado síndrome de DiGeorge. Uno de ellos asociaba defecto en el tabique ventricular.

Transposición de los grandes vasos (8)

- Los tres pacientes con diagnóstico prenatal se derivaron para su nacimiento en hospitales de referencia para asistencia de cirugía cardíaca de manera precoz. Uno de ellos presentaba asociado un *situs inversus* y el otro era hijo de madre en tratamiento antituberculoso desde el inicio del embarazo.
- Los cuatro pacientes sin diagnóstico prenatal se dieron en embarazos controlados sin factores de riesgo. Los cuatro fueron derivados de manera postnatal a hospitales de referencia.
- El feto sometido a interrupción de la gestación asociaba síndrome de Potter con agenesia renal completa.

Ventrículo único (3)

- De los dos diagnosticados prenatalmente, uno fue a la semana 30 y el otro a la semana 20 y asociaba así mismo un defecto en el tabique auriculo-ventricular y *situs inversus*. Ambos nacieron fuera de nuestro hospital y uno de ellos falleció a las pocas horas del nacimiento.
- El feto sometido a IVE asociaba hipoplasia de cavidades izquierdas.

Defecto tabique ventricular (56)

- 41 recién nacidos con primer diagnóstico de defecto del tabique ventricular sin presentar diagnóstico prenatal. De estos, siete asociaban defecto del tabique auricular.
- De las 12 que estaban asociadas a otras malformaciones, estas se trataron de defectos cardíacos en cuatro pacientes (coartación de aorta, estenosis de la válvula pulmonar y dos de hipoplasia de corazón derecho), tres se asociaron

a síndrome de Down, cuatro a malformaciones urológicas y uno a eventración diafragmática.

- De las tres interrupciones que presentaron CIV, todas estaban asociadas a malformaciones más complejas como síndrome de Patau, Edward o cardiopatía congénita compleja.

Defecto del tabique auricular (29)

- 16 pacientes con CIA como primer diagnóstico. Todos a término, uno de ellos nacido en hospital de referencia por sospecha de coartación de aorta, quedando en falsa alarma y CIA como único diagnóstico.
- Los 13 pacientes con otras malformaciones consideradas primarias se trataron: siete CIV, dos síndrome de Down, dos cardiopatías, un síndrome de CHARGE y un quiste abdominal.

Defecto del tabique atrio-ventricular (12)

- Los cuatro recién nacidos fueron diagnosticados de manera prenatal. Dos de ellos asociados a síndrome de Down, sin confirmación prenatal por negarse los progenitores a diagnóstico invasivo. Los otros dos pacientes, con diagnóstico prenatal, se asociaban a otras cardiopatías congénitas: ventrículo único y tronco arterial común.
- Un caso en feto muerto que se asociaba a síndrome de Down.
- Un feto que fue interrumpido en el embarazo por presentar canal atrio-ventricular y asociar agenesia de cuerpo calloso con hidrocefalia.
- De los seis fetos que se interrumpieron con canal AV, cuatro estaban asociados a síndrome de Down y dos a hipoplasia de corazón izquierdo.

Tetralogía de Fallot (12)

- Tres pacientes no presentaron diagnóstico prenatalmente, con embarazos controlados.

- Siete recién nacidos fueron diagnosticados prenatalmente, naciendo en hospital de referencia para asistencia inmediata por cardiología pediátrica.
- De las dos IVEs por padecer tetralogía de Fallot, una de ellas se trataba de una malformación aislada, asociándose la otra a síndrome de Down.

Anomalía de Ebstein (1)

- Embarazo poco controlado con diagnóstico a la semana 32 de gestación.

Estenosis de la válvula pulmonar (6)

- Cuatro de los pacientes no presentaron diagnóstico prenatal. Uno de ellos asociaba defecto del tabique ventricular. Todos fueron diagnosticados postnatalmente por presentar soplo de características patológicas.
- En un paciente la estenosis de la válvula pulmonar estaba asociada a síndrome genético: síndrome de Noonan.
- Un paciente fue diagnosticado prenatalmente, con nacimiento fuera de nuestro centro.

Atresia de la válvula pulmonar (3)

- Un paciente diagnosticado prenatalmente con nacimiento en hospital de referencia.
- Un paciente que asociaba a la atresia de la válvula pulmonar una hipoplasia de corazón derecho, con nacimiento en hospital de referencia y falleciendo a las horas de vida. Diagnóstico prenatal a las 20 semanas de gestación.
- El feto que se finalizó con IVE asociaba hipoplasia de corazón derecho a la atresia de la válvula pulmonar, junto con CIV.

Atresia o estenosis de la válvula aórtica (9)

- Dos pacientes sin diagnóstico prenatal con embarazo controlado, con atresia de la válvula aórtica, uno de ellos fallecido y otro con cirugía cardíaca para corrección valvular.

- Un diagnóstico prenatal con nacimiento en hospital de referencia.
- Dos pacientes con atresia aórtica que se asociaba a coartación de aorta e hipoplasia de corazón izquierdo. Ambos nacieron en hospital de referencia.
- Un caso de IVE en embarazo gemelar donde un gemelo presentaba estenosis aórtica crítica.
- Tres casos de IVE en embarazos que asociaban a la atresia de válvula aórtica una hipoplasia de corazón izquierdo.

Hipoplasia de corazón izquierdo (11)

Se diagnosticaron el 100% de los pacientes con hipoplasia de corazón izquierdo:

- Tres pacientes con diagnóstico prenatal en la semana 20. Dos partos fuera de nuestro centro, uno de ellos con trasplante cardiaco exitoso. El tercer paciente falleció tras el nacimiento.
- Seis fetos a los que se les aplicó IVE por afectación del corazón izquierdo; tres de ellos asociaban afectación de la válvula aórtica y dos canal atrio-ventricular.
- Un feto asociaba síndrome de Down con hipoplasia de corazón izquierdo.
- En un feto se asociaba a ventrículo único.

Hipoplasia corazón derecho (6)

Se diagnosticaron prenatalmente el 100% de los casos con hipoplasia de corazón derecho:

- Dos recién nacidos diagnosticados prenatalmente en el primer trimestre. Ambos nacieron en hospital de referencia. Ambos asociaban CIV y afectación valvular, uno de ellos de la tricúspide y el otro de la pulmonar. Este último falleció a las pocas horas de vida.
- Un feto muerto intraparto en contexto de cuadro polimalformativo con afectación cardiaca, hipoplasia de corazón derecho, derrame pericárdico,

ascitis, ausencia de cámara gástrica y afectación de extremidades. Diagnóstico temprano en el primer trimestre, decidiendo continuar embarazo.

- Tres fetos que fueron finalizados con IVE. Dos de ellos asociaban afectación de válvula tricuspídea.

Coartación de aorta (4)

- Un paciente nacido en nuestro centro, sin diagnóstico prenatal, con embarazo controlado y ecografías normales. Fue trasladado de manera precoz a hospital de referencia.
- Dos fetos con diagnóstico prenatal con nacimiento en hospital de referencia. Uno de ellos asociaba estenosis aórtica y falleció a las 48 horas de vida. El otro paciente asociaba CIV.
- Un feto sometido a IVE que asociaba coartación de aorta a síndrome de Noonan.

Anomalía completa del retorno venoso (3)

- Paciente diagnosticado en la semana 32 de anomalía del retorno venoso. Nacido en hospital de referencia. Asocia CIA y atresia del intestino grueso y anorrectal.
- Dos recién nacidos sin diagnóstico prenatal, con embarazo controlado. Uno de ellos asociaba fistulomatosis coronaria múltiple, requiriendo traslado a centro de referencia y falleciendo tras evolución tórpida. El otro paciente asociaba un defecto del tubo neural.

DAP (9)

- Siete pacientes con DAP tras nacimiento a término.
- Los dos pacientes que se consideran diagnóstico prenatal es por estar vinculados a afectación urológica y a síndrome de Down, que sí fueron diagnosticados intraútero.

Otras anomalías cardíacas (16)

- Dos pacientes sin diagnóstico prenatal con embarazos controlados, con vena cava superior drenando a seno coronario. Diagnosticados por soplo.
- Dos pacientes sin diagnóstico prenatal con embarazos controlados, con fistulomatosis coronaria múltiple. Uno de ellos trasladado de manera postnatal y falleciendo tras evolución tórpida. El otro prematuro de 27 semanas.

De los recién nacidos con diagnóstico prenatal:

- Un feto diagnosticado en la semana 32 de TPSV que precisó traslado postnatal a hospital de referencia para estudio de vía accesoria y ablación.
- Un feto diagnosticado en la semana 32 de TPSV que cede con tratamiento materno con digital.
- Tres fetos con alteración en el drenaje de la vena cava superior a seno coronario.
- Dos bloqueos auriculo-ventriculares, uno diagnosticado en la semana 32 y el otro en semana 20 de gestación. Ambos precisaron tratamiento materno con corticoides con mejoría.
- Un feto diagnosticado en semana 32 de miocardiopatía no compactada con disfunción ventricular.
- Un feto trasladado al hospital de referencia con derrame pericárdico y afectación cardíaca. Diagnóstico no confirmado.

Como otras malformaciones cardíacas asociadas a otras malformaciones encontramos:

- Un drenaje anómalo de vena cava inferior al seno coronario asociado a hipoplasia de íleon.

- Insuficiencia tricuspídea moderada con hipertensión pulmonar y dilatación de cavidades derechas ligado a hernia diafragmática.
- Hipoplasia del arco aórtico con hipertrofia miocárdica, fibroelastosis endocárdica y asociado a estenosis valvular aórtica.

6.2.5. Malformaciones del aparato respiratorio

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Respiratorio	9	8	6	6	3	0	1	10	70,0%
Atresia de coanas	1	0	0	0	1	0	0	1	0,0%
Malformación adenomatosa quística	6	6	6	6	0	0	0	6	100,0%
Otras anomalías del sistema respiratorio	2	2	1	1	1	0	1	3	33,3%

Tabla 52. Defectos congénitos del aparato respiratorio.

Se dieron un total de diez malformaciones del aparato respiratorio entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose a su vez su distribución en la tabla 52, con nueve fetos vivos y un caso de IVE. De los nueve fetos vivos, ocho presentaron malformación del sistema respiratorio como primer diagnóstico. Del total de malformaciones del aparato respiratorio en recién nacido, seis fueron diagnosticadas prenatalmente. Las seis fueron consideradas como primer diagnóstico.

Se diagnosticaron prenatalmente el 70% de los casos de malformación del aparato respiratorio; tratándose de un 100% para la malformación adenomatosa quística y del 0% para la atresia de coanas.

De los ocho pacientes con malformación del aparato respiratorio como primer diagnóstico, dos ingresaron en la unidad de intensivos neonatal, uno se trasladó postnatalmente a hospital de referencia de cirugía pediátrica y en dos casos se programó su nacimiento en dicho hospital para asistencia inmediata por cirugía pediátrica.

La malformación del sistema respiratorio más frecuente fue la malformación adenomatosa quística.

Solo un paciente asoció malformación en extremidades (un caso de *genu recurvatum*) a la malformación del sistema respiratorio.

La malformación respiratoria considerada segundo diagnóstico fue una atresia de coanas que estaba vinculada a un síndrome de CHARGE.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Respiratorio	6,18	(2,95 – 11,37)	5,63	(2,56 – 10,70)	0,00	(0,00 -0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)
Atresia de coanas	0,62	(0,00 - 3,50)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Malformación adenomatosa quística	3,71	(1,34 – 8,09)	3,75	(1,36 – 8,19)	0,00	(0,00 -0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Otras anomalías del sistema respiratorio	1,85	(0,35 – 5,45)	1,25	(0,12 – 4,56)	0,00	(0,00 -0,00)	0,62	(0,00 – 3,50)

Tabla 53. Prevalencia de malformación respiratoria en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de malformación del aparato respiratorio fue de 6,18 de cada 10.000 embarazos. La máxima prevalencia se dio en nacidos vivos con malformación adenomatosa quística, con un 3,75 de cada 10.000 recién nacidos.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Respiratorio	90,0%	(59,6% - 98,2%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	10,0%	(1,8% - 40,4%)
Atresia de coanas	100,0%	(20,7% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Malformación adenomatosa quística	100,0%	(61,0% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Otras anomalías del sistema respiratorio	66,7%	(20,8% - 93,9%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	33,3%	(6,1% - 79,2%)

Tabla 54. Proporción de malformaciones respiratorias según nacidos, feto muerto o IVE.

La proporción de interrupción de embarazo por presentar malformación del aparato respiratorio fue del 10%, naciendo el 90% de los pacientes.

Atresia de coanas (1)

- Recién nacido con atresia de coanas que se asociaba a síndrome de CHARGE y CIA amplia. Embarazo controlado sin diagnóstico prenatal, se trasladó postnatalmente para intervención quirúrgica.

Malformación adenomatosa quística (6)

- Los seis pacientes presentaron diagnóstico prenatal antes de la semana 20, exceptuando un caso que se diagnosticó a la semana 25 de gestación. En dos pacientes se programó el parto fuera de nuestro centro y uno precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos del hospital para estudio y control. Uno de ellos asociaba *genu recurvatum*.

Otras anomalías del sistema respiratorio (3)

- Recién nacido a término con embarazo controlado en otro centro. Presentaba hipoplasia pulmonar; precisó traslado a centro de referencia.
- Recién nacido con diagnóstico prenatal en tercer trimestre de quilotórax congénito. Precisó ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatal.
- El feto sometido a IVE se trataba de un polimalformado con hipoplasia de la pared torácica y pulmonar.

6.2.6. Anomalías orofaciales

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Orofaciales	21	19	12	10	9	0	2	23	60,9%
Labio leporino con o sin fisura palatina	13	11	11	9	2	0	0	12	84,6%
Fisura palatina	6	6	0	0	6	0	2	9	25,0%
Otras anomalías orofaciales	2	2	1	1	1	0	0	2	50,0%

Tabla 55. Anomalías congénitas orofaciales.

Se dieron un total de 23 anomalías orofaciales entre los 161.86 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose a su vez su distribución en la tabla 55, con 21 fetos vivos y dos pacientes con IVE que padecían este tipo de defecto congénito. De los 21 fetos vivos, 19 presentaban malformación orofacial como primer diagnóstico. Del total de anomalías orofaciales en recién nacidos, doce fueron diagnosticadas prenatalmente. De estas, diez fueron consideradas como primer diagnóstico.

Estos pacientes precisaron ayuda con la alimentación por lo que o bien ingresaron en la unidad de cuidados intensivos o bien se les proporcionó la atención requerida en el servicio de nidos, vigilando la adecuada ganancia ponderal. Las intervenciones para corrección quirúrgica se realizaron fuera del periodo neonatal por lo que no precisaron traslado urgente.

Se diagnosticaron prenatalmente el 60,9% de las malformaciones orofaciales; con un diagnóstico del 84,6% en casos de labio leporino y del 25% en las fisuras palatinas. Estas, a su vez, fueron las malformaciones más frecuentes.

De los doce pacientes diagnosticados prenatalmente solo uno tuvo lugar en el tercer trimestre, siendo todos los demás diagnosticados antes de la semana 20.

Tres pacientes asociaron malformación en extremidades con talipes equinovaro, uno presentó asociada una afectación palpebral ocular explicada en “otras malformaciones en los ojos” y un paciente asoció anomalía de la pared abdominal (onfalocele), siendo hijo de madre VHC+.

Los dos pacientes en los que la malformación orofacial fue considerada como segundo diagnóstico, estas estaban asociadas a tetralogía de Fallot. Uno de ellos, además, asoció talipes equinovaro.

Los dos fetos sometidos a IVEs presentaban labio leporino como malformación aislada.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Orofaciales	14,2	(9,01 – 21,32)	13,1	(8,13 – 20,08)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,24	(0,12 - 4,51)
Labio leporino con o sin fisura palatina	8,03	(4,27 - 13,74)	8,13	(4,32 - 13,91)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Fisura palatina	4,94	(2,12 – 9,75)	3,75	(1,36 – 8,19)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,24	(0,12 - 4,51)
Otras anomalías orofaciales	1,24	(0,12 – 4,51)	1,25	(0,12 – 4,56)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)

Tabla 56. Prevalencia de anomalías orofaciales en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia total de anomalías orofaciales fue de 14,2 de cada 10.000 embarazos. La mayor prevalencia de malformaciones orofaciales en recién nacidos fue de labio leporino (8,13 de cada 10.000 nacidos vivos), seguido de fisura palatina (3,75 de cada 10.000 nacidos vivos). Solo se realizó IVE en pacientes afectados de fisura palatina, con una prevalencia de 1,24 de cada 10.000 embarazos.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Orofaciales	91,3%	(73,2% - 97,6%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	8,7%	(2,4% - 26,8%)
Labio leporino con o sin fisura palatina	100,0%	(77,2% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Fisura palatina	75,0%	(40,9% - 92,9%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	25,0%	(7,1% - 59,1%)
Otras anomalías orofaciales	100,0%	(34,2% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)

Tabla 57. Proporción de anomalías orofaciales según nacidos, feto muerto o IVE.

La proporción de anomalías orofaciales nacidas fue del 91,3%, frente a un 8,7% de los casos en los que se practicó una interrupción precoz del embarazo. Así, el 100% de los diagnosticados de labios leporino nacieron, practicándose IVE al 25% de las fisuras palatinas.

Labio leporino con o sin fisura palatina (13)

- Dos pacientes con primer diagnóstico de labio leporino no presentaron diagnóstico prenatal. Uno de ellos asociaba anomalías oculares.
- Ocho de los nueve pacientes con diagnóstico prenatal se descubrieron antes de la semana 20 de gestación. Uno fue hijo de madre VHC+ y asociaba onfalocele en la pared abdominal.
- Los dos pacientes que se consideraron segundo diagnóstico estaban asociados a tetralogía de Fallot y nacieron fuera de nuestro hospital por presentar diagnóstico prenatal y precisar atención temprana por equipo de cardiología infantil y cirugía cardiaca.

Fisura palatina (8)

- Los seis recién nacidos no presentaron diagnóstico prenatal. Dos de ellos asociaban malformación en extremidades: talipes equinovaro.
- Los dos fetos sometidos a IVE se referían a malformación aislada.

Otras malformaciones orofaciales (2)

- Paciente con parálisis congénita de cuerda vocal.
- Paciente remitido de otro centro con diagnóstico prenatal, con secuencia Pierre Robin con asociación de anomalías en extremidades: talipes equinovaro.

6.2.7. Sistema digestivo

Se dieron 31 anomalías del sistema digestivo entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose a su vez su distribución en la tabla 58, con 26 fetos vivos, un feto muerto y cuatro fetos sometidos a IVE.

De los 26 fetos vivos, 18 presentaban malformación del sistema digestivo como primer diagnóstico. De estos, 11 ingresaron en la unidad de neonatos precisando de

traslado a centro de referencia con cirugía pediátrica 10 de estos. Dos pacientes nacieron en dicho hospital por precisar asistencia inmediata por parte del equipo de cirugía pediátrica; uno de ellos falleció de manera postnatal.

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Sistema digestivo	26	18	16	11	10	1	4	31	67,7%
Atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica	4	3	1	1	3	1	0	5	40,0%
Atresia o estenosis duodenal	1	1	1	1	0	0	1	2	100,0%
Atresia o estenosis de otras partes del intestino delgado	3	2	2	1	1	0	0	3	66,7%
Atresia o estenosis anorrectal	3	1	1	0	2	0	0	3	33,0%
Enfermedad de Hirschsprung	1	0	1	0	0	0	0	1	100,0%
Atresia conducto biliar	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Páncreas anular	2	2	1	1	1	0	0	2	50,0%
Hernia diafragmática	3	3	2	2	1	0	3	6	83,3%
Otras anomalías sistema digestivo	9	6	7	0	2	0	0	9	77,8%

Tabla 58. Defectos congénitos del aparato digestivo.

Del total de anomalías del sistema digestivo, 16 fueron diagnosticadas prenatalmente. De estos, 11 fueron consideradas como primer diagnóstico anomalía del sistema digestivo. Esto supone un diagnóstico prenatal del 67,7% de los casos con anomalías del sistema digestivo, con cifra del 100% para los casos de atresia duodenal y para la enfermedad de Hirschsprung, cerca de un 85% para la hernia diafragmática, entre el 60-70% de los casos en otras estenosis del intestino delgado y del 35-40% para atresia o estenosis esofágica o anorrectal.

La anomalía del sistema digestivo más frecuente en recién nacido fue la considerada como “otras anomalías del sistema digestivo”, seguido de la atresia esofágica y otras atresias intestinales más bajas. La causa más frecuente de IVE fue la hernia diafragmática.

De los 18 pacientes con malformación del sistema digestivo, cuatro de ellos presentaron otra malformación asociada, tratándose de tres de estos casos de cardiopatía congénita y en el otro caso otra anomalía del sistema digestivo.

De los ocho pacientes que presentaban una malformación digestiva como como segundo o tercer diagnóstico, se apreció asociación en tres casos a síndrome de Down, una microdeleción, un recién nacido hijo de madre con CMV congénito, un niño con síndrome de Potter, un niño con anomalía cardíaca del retorno venoso y un caso asociado a gastrosquisis.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Sistema digestivo	19,10	(13,01 - 27,18)	16,26	(10,62 - 23,83)	0,62	(0,00 - 3,50)	2,47	(0,65 - 6,35)
Atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica	3,09	(0,98 - 7,23)	2,50	(0,66 - 6,43)	0,62	(0,00 - 3,50)	0,00	(0,00 - 0,00)
Atresia o estenosis duodenal	1,24	(0,12 - 4,51)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)
Atresia o estenosis de otras partes del intestino delgado	1,85	(0,35 - 5,45)	1,88	(0,36 - 5,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Atresia o estenosis anorrectal	1,85	(0,35 - 5,45)	1,88	(0,36 - 5,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Enfermedad de Hirschsprung	0,62	(0,00 - 3,50)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Atresia conducto biliar	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Páncreas anular	1,24	(0,12 - 4,51)	1,25	(0,12 - 4,56)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Hernia diafragmática	3,71	(1,34 - 8,09)	1,88	(0,36 - 5,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,85	(0,35 - 5,45)
Otras anomalías sistema digestivo	5,56	(2,53 - 10,57)	5,63	(2,56 - 10,70)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)

Tabla 59. Prevalencia de defectos congénitos del aparato digestivo en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de anomalía del sistema digestivo fue de 19,1 de cada 10.000 embarazos con una prevalencia en recién nacidos de 16,26 de cada 10.000 recién nacidos vivos.

La mayor prevalencia en recién nacido fueron las consideradas “otras anomalías del sistema digestivo” (5,63 de cada 10.000), seguido de la atresia esofágica y posteriormente otras atresias o estenosis más bajas a nivel intestinal.

La prevalencia en feto muerto fue baja, apareciendo en un 0,62 de 10.000 embarazos, únicamente en casos de atresia esofágica.

En IVEs solo se observaron anomalías del sistema digestivo con prevalencia de 1,85 de cada 10.000 para la hernia diafragmática y para la atresia duodenal en 0,62 de cada 10.000 embarazos.

		Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)
Sistema digestivo	83,9%	(67,4% - 92,9%)	3,2%	(0,6% -16,2%)	12,9%	(5,1% - 28,9%)
Atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica	80,0%	(37,6% - 96,4%)	20,0%	(3,6% - 62,4%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Atresia o estenosis duodenal	50,0%	(9,5% - 90,5%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	50,0%	(9,5% - 90,5%)
Atresia o estenosis de otras partes del intestino delgado	100,0%	(43,8% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Atresia o estenosis anorrectal	100,0%	(43,8% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Enfermedad de Hirschsprung	100,0%	(20,7% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Atresia conducto biliar	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Páncreas anular	100,0%	(34,2% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Hernia diafragmática	50,0%	18,8% - 81,2%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	50,0%	(18,8% - 81,2%)
Otras anomalías sistema digestivo	100,0%	70,1% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)

Tabla 60. Proporción de defectos congénitos del aparato digestivo según nacidos, feto muerto o IVE.

El 83,9% de los fetos con anomalía del sistema digestivo fueron recién nacidos vivos, en el 12,9% se interrumpió el embarazo y el 3,2% se presentaron en feto muerto. La única malformación que se diagnosticó en feto muerto fue la atresia esofágica, en un 20% de los casos diagnosticados.

El 50% de las hernias diafragmáticas acabó por nacer, practicándose IVE en el otro 50% de los casos.

A continuación, se explica cada patología diagnosticada:

Atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica (5)

- Dos de los tres casos diagnosticados postnatalmente presentaron malformación única y precisaron traslado a centro de referencia. El tercer caso nació en hospital de referencia para cirugía pediátrica.
- Paciente con atresia asociada a síndrome de Down, con diagnóstico prenatal, sin confirmación con amniocentesis por negativa de los padres. Al nacimiento se confirmó el diagnóstico sindrómico y la asociación de atresia esofágica con fístula traqueoesofágica.
- Feto muerto fallecido con malformación aislada de atresia esofágica diagnosticada en la semana 20 de gestación.



Figura 12. Radiografía de tórax en paciente con atresia esofágica. Sonda enrollada en faringe debido a la atresia.

Atresia o estenosis duodenal (2)

- Paciente diagnosticado en la semana 32, primera consulta en nuestro centro, con imagen de doble burbuja y sospecha de atresia duodenal. Confirmada postnatalmente precisando traslado postnatal.
- Feto sometido a IVE con trisomía del 21 y estenosis duodenal.

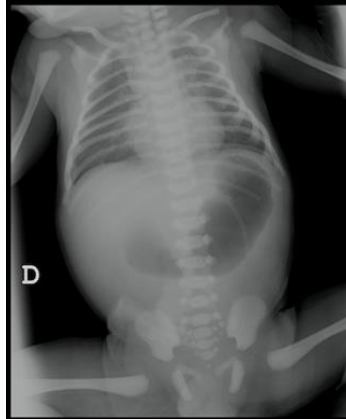


Figura 13. Rx tórax-abdomen en RN con atresia duodenal.

Atresia o estenosis de otras partes del intestino delgado (3)

- Recién nacido prematuro de 30 semanas de gestación, embarazo controlado, en ecografía II se observaba oligoamnios severo. Al nacimiento hipoplasia del íleon y microcolon, asociando cardiopatía congénita de vena cava superior drenando a seno coronario. Traslado postnatal.
- Recién nacido diagnosticado a la semana 32 de atresia del yeyuno. Preciso traslado postnatal.
- Recién nacido diagnosticado en la semana 20 de gastrosquisis y atresia de yeyuno. Nacido en hospital de referencia para cirugía pediátrica.

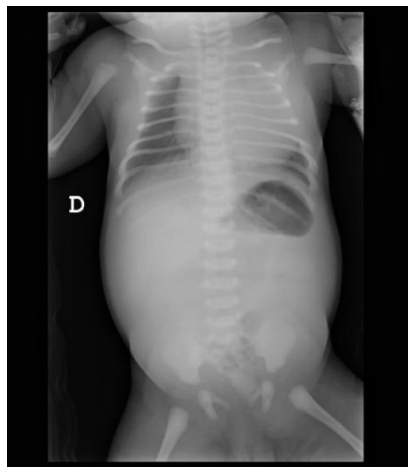


Figura 14. Rx de tórax-abdomen en RN con atresia íleo-yeyunal.

Atresia o estenosis anorrectal (3)

- Recién nacido a término con embarazo controlado que presentaba malformación aislada de ano imperforado. Se trasladó de manera postnatal.
- Paciente síndrome de Down que asociaba ano imperforado. Preciso traslado.
- Paciente con cardiopatía congénita (anomalía del retorno venoso) diagnosticado prenatalmente que asociaba ano imperforado. Nacido en hospital de referencia por cardiopatía congénita compleja.

Enfermedad de Hirschsprung (1)

- Recién nacido hijo de madre con CMV congénito que asociaba cataratas congénitas y enfermedad de Hirschsprung (para entrar en estudio cumple requisito de ser diagnosticado en la primera semana de vida).

Páncreas anular (2)

- Dos recién nacidos con páncreas anular, uno de ellos con diagnóstico prenatal en la semana 20. El paciente sin diagnóstico era fruto de embarazo controlado. Ambos presentaban atresia duodenal que no queda cuantificada tal y como indican las normas de EUROCAT.

Hernia diafragmática (6)

- Recién nacido sin diagnóstico prenatal, con ecografías prenatales normales, con parto en HCU precisando posteriormente traslado por hernia diafragmática izquierda de tipo Bochdalek. Asoció cardiopatía congénita con insuficiencia tricuspídea leve y dilatación de cavidades cardíacas derechas.
- Dos recién nacidos con diagnóstico prenatal. Uno de ellos en la semana 32 de gestación, el otro en la semana 16 de gestación, denegando interrupción. Ambos nacieron fuera del HCU; el segundo caso falleció por presencia de estómago en cavidad torácica (supervivencia del 10%).

- Un feto en embarazo gemelar con hernia diafragmática con estómago e intestino delgado intratorácico con desplazamiento cardiaco. Se realizó IVE selectiva a este feto.
- Dos IVEs en fetos afectados de cromosomopatía, síndrome de Patau/trisomía 13 y síndrome de Edward/trisomía 18, con hernias diafragmáticas asociadas.



Figura 15. Radiografía tórax-abdomen AP y lateral en recién nacido con eventración diafragmática bilateral.

Otras anomalías del sistema digestivo (9)

- Recién nacido con embarazo controlado con ecografías normales, presentó eventración diafragmática bilateral. Preciso traslado postnatal a hospital de referencia.
- Diagnóstico prenatal en semana 32 de quiste esplénico congénito.
- Malformación hepática vascular de 7 mm.
- Quiste biliar de 2 mm diagnosticado en primer trimestre.
- Sospecha en semana 20 de gestación de quiste esplénico. Confirmado postnatalmente de duplicidad enteral de primera parte del duodeno.
- Diagnóstico prenatal de calcificación hepática que es confirmada de manera postnatal.

- Paciente con microdeleción y microcefalia que asociaba tumoración hepática con estructura vascular de 1,5 mm.
- Paciente con control en otro centro con síndrome de Potter y fibrosis hepática. Fallecido a las dos horas de vida.
- Paciente afecto de síndrome de Down que asociaba angioma hepático.

6.2.8. Defectos de la pared abdominal

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Defectos pared abdominal	3	2	3	2	0	2	4	9	100,0%
Gastrosquisis	1	1	1	1	0	1	2	4	100,0%
Onfalocele	1	0	1	0	0	1	2	4	100,0%
Otras anomalías pared abdominal	1	1	1	1	0	0	0	1	100,0%

Tabla 61. Defectos congénitos de la pared abdominal.

Se dieron un total de nueve malformaciones de la pared abdominal entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, quedando su distribución detallada en la tabla 61, con tres fetos vivos, dos fetos muertos y cuatro fetos sometidos a IVE con este tipo de defecto congénito. De los tres fetos vivos, dos presentaban malformación de la pared abdominal como primer diagnóstico. Del total de anomalías de la pared abdominal nacidas, tres fueron diagnosticadas prenatalmente. De estas, dos fueron consideradas como primer diagnóstico.

Se diagnosticaron el 100% de los defectos de la pared abdominal.

Un paciente se derivó para nacimiento en hospital de referencia y atención por cirugía pediátrica de manera precoz.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Defectos pared abdominal	5,56	(2,53 - 10,57)	1,88	(0,36 - 5,52)	1,24	(0,12 - 4,51)	2,47	(0,65 - 6,35)
Gastrosquisis	2,47	(0,65 - 6,35)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,62	(0,00 - 3,50)	1,24	(0,12 - 4,51)
Onfalocele	2,47	(0,65 - 6,35)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,62	(0,00 - 3,50)	1,24	(0,12 - 4,51)
Otras anomalías pared abdominal	0,62	(0,00 - 3,50)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)

Tabla 62. Prevalencia de defectos congénitos de la pared abdominal en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia en los defectos de la pared abdominal fue de 5,56 de cada 10.000 embarazos frente a 1,88 de cada 10.000 nacidos vivos. La mayor prevalencia se dio entre las interrupciones del embarazo, con un 2,47 de cada 10.000 embarazos.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Defectos pared abdominal	33,3%	(12,1% - 64,6%)	22,2%	(6,3% - 54,7%)	44,4%	(18,9% - 73,3%)
Gastrosquisis	25,0%	(4,6% - 69,9%)	25,0%	(4,6% - 69,9%)	50,0%	(15,0% - 85,0%)
Onfalocele	25,0%	(4,6% - 69,9%)	25,0%	(4,6% - 69,9%)	50,0%	(15,0% - 85,0%)
Otras anomalías pared abdominal	100,0%	(20,7% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)

Tabla 63. Proporción de defectos congénitos de la pared abdominal según nacidos, feto muerto o IVE.

El 33,3% de los embarazos con defectos de la pared abdominal se dieron en recién nacidos. La mayor proporción de casos se objetivó entre IVEs, con un 44%. El 50% de los casos de gastrosquisis y de onfalocele interrumpieron el embarazo.

A continuación, queda detallado:

Gastrosquisis (4)

- Paciente con diagnóstico prenatal en la semana 20 que asociaba atresia de yeyuno, remitido para nacimiento en centro de referencia de cirugía pediátrica.

- Feto muerto a las 12 semanas de gestación con gastrosquisis completa.
- Dos IVEs con diagnóstico de gastrosquisis.

Onfalocele (4)

- Diagnosticado en primer trimestre, hijo de madre VHC+, asociaba labio leporino y onfalocele de pequeño tamaño.
- Feto muerto en el primer trimestre afecto de síndrome de Edward/trisomía del 18 y onfalocele.
- Dos IVEs con diagnóstico de onfalocele completo.

Otras anomalías de la pared abdominal (1)

- Diagnóstico prenatal en primer trimestre de feto con quiste en pared abdominal, con disminución progresiva del mismo durante el embarazo. Al nacimiento presentaba un tamaño de 25 x 20 x 25mm.

6.2.9. Malformaciones del sistema urinario

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Urinario	81	77	77	74	4	3	11	95	95,8 %
Agenesia renal bilateral incluido Sd Potter	3	3	3	3	0	0	3	6	100.0%
Displasia renal	9	9	9	9	0	0	3	12	100.0%
Hidronefrosis congénita	48	46	45	44	3	1	3	52	94,2%
Extrofia vesical o epispadia	1	1	1	1	0	1	0	2	100.0%
Válvula de uretra posterior o Prune Belly	0	0	0	0	0	1	1	2	100.0%
Otras anomalías sistema urinario	20	18	19	17	1	0	1	21	95,2%

Tabla 64. Defectos congénitos del sistema urinario.

Se dieron un total de 95 anomalías del sistema urinario entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, quedando su distribución detallada en la tabla 64, con 81 fetos vivos, 3 fetos muertos y 11 fetos sometidos a IVE con este tipo de defecto congénito. De los 81 recién nacidos vivos, 77 presentaban malformación del sistema urinario como primer diagnóstico. De estos, seis debieron ingresar en la unidad de cuidados intensivos neonatales, falleciendo uno de ellos a las pocas horas de vida. Uno de los pacientes nació en otro centro, falleciendo a las dos horas de vida.

Del total de nacimientos con anomalías del sistema urinario, 77 fueron diagnosticadas prenatalmente. De estas, 74 fueron consideradas como primer diagnóstico. Se diagnosticaron prenatalmente el 95,8% de las malformaciones del sistema urinario, cada una de las patologías por encima del 90% del diagnóstico prenatal.

La anomalía del sistema urinario más frecuente en recién nacido fue la hidronefrosis congénita, seguida de la considerada como “otras anomalías del sistema urinario” y posteriormente de displasia renal.

De los 77 pacientes con primer diagnóstico de malformación del sistema urinario, ocho presentaron otra malformación asociada: en cuatro de ellos se trataba de cardiopatía congénita, en dos otras anomalías urinarias, en uno anomalía del sistema digestivo y otro paciente asociaba hipospadias.

De los cuatro pacientes que presentaron malformación del sistema urinario como segundo o tercer diagnóstico, el primer diagnóstico en dos de los casos fue de otras anomalías del sistema urinario, en un caso de síndrome de Down y otro caso de malformación de extremidades.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Urinario	58,69	(47,49 - 71,74)	50,66	(40,24 - 62,96)	1,85	(0,35 - 5,45)	6,80	(3,38 - 12,17)
Agenesia renal bilateral incluido Sd Potter	3,71	(1,34 - 8,09)	1,88	(0,36 - 5,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,85	(0,35 - 5,45)
Displasia renal	7,41	(3,82 - 12,96)	5,63	(2,56 - 10,70)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,85	(0,35 - 5,45)
Hidronefrosis congénita	32,13	(24,00 - 42,13)	30,02	(22,14 - 39,80)	0,62	(0,00 - 3,50)	1,85	(0,35 - 5,45)
Extrofia vesical o epispadia	1,24	(0,12 - 4,51)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,62	(0,00 - 3,50)	0,00	(0,00 - 0,00)
Válvula de uretra posterior o Prune Belly	1,24	(0,12 - 4,51)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)	0,62	(0,00 - 3,50)
Otras anomalías sistema urinario	12,97	(8,03 - 19,84)	12,51	(7,64 - 19,32)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)

Tabla 65. Prevalencia de defectos congénitos del sistema urinario en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de malformaciones del sistema urinario fue de 58,69 de cada 10.000 embarazos, frente a 50,66 de cada 10.000 recién nacidos. La mayor prevalencia fue de hidronefrosis congénita, con un 32,13 de cada 10.000 embarazos, seguida de “otras anomalías del sistema urinario” con prevalencia de 12,97 de cada 10.000 embarazos.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Urinario	85,3%	(76,8% - 91,0%)	3,2%	(1,1% - 8,9%)	11,6%	(6,6% - 19,6%)
Agenesia renal bilateral incluido Sd Potter	50,0%	(18,8% - 81,2%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	50,0%	(18,8% - 81,2%)
Displasia renal	75,0%	(46,8% - 91,1%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	25,0%	(8,9% - 53,2%)
Hidronefrosis congénita	92,3%	(81,8% - 97,0%)	1,9%	(0,3% - 10,1%)	5,8%	(2,0% - 15,6%)
Extrofia vesical o epispadia	50,0%	(9,5% - 90,5%)	50,0%	(9,5% - 90,5%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Válvula de uretra posterior o Prune Belly	0,0%	(0,0% - 0,0%)	50,0%	(9,5% - 90,5%)	50,0%	(9,5% - 90,5%)
Otras anomalías sistema urinario	95,2%	(77,3% - 99,2%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	4,8%	(0,8% - 22,7%)

Tabla 66. Proporción de defectos congénitos del sistema urinario según nacidos, feto muerto o IVE.

El 85,3% de los fetos con malformaciones urinarias nacieron, en un 11,6% se llevó a cabo IVE y un 3,2% murieron intraútero.

Un 50% de los pacientes con agenesia renal bilateral y un 75% de las displasias renales fueron sometidos a IVE.

Nacieron un 0% de las válvulas de uretra posterior, con un 50 % de IVE y un 50% de fetos muertos.

Nacieron el 92,3% de las hidronefrosis congénitas.

A continuación, se detallan las diferentes patologías a estudio del sistema urinario:

Agenesia renal bilateral incluido síndrome de Potter (6)

- Tres recién nacidos con diagnóstico prenatal en primer trimestre. Dos casos de Potter tipo II y un caso de Potter tipo I. Uno de ellos asociaba fibrosis hepática e hipoplasia pulmonar, con fallecimiento a las dos horas de vida. Los otros dos pacientes presentaron amniocentesis normal, asociando uno de ellos DAP.
- Dos pacientes sometidos a IVE con diagnóstico en la semana 20 de oligoamnios completo por agenesia renal bilateral. Ambos como malformación aislada.
- Paciente sometido a IVE que asociaba agenesia renal bilateral a trasposición de los grandes vasos. Presentaba oligoamnios completo.

Displasia renal (12)

- Los nueve recién nacidos con diagnóstico prenatal fueron identificados en el primer trimestre. Ocho de ellos presentaron un diagnóstico final de displasia renal multiquística, causa de que su diagnóstico prenatal fuera incierto, con síndrome de Potter.
- Un caso de IVE con diagnóstico prenatal de poliquistosis renal familiar. Padre afecto, por lo que se decide IVE para poder realizar diagnóstico genético preimplantacional.

- Dos fetos sometidos a IVE con displasia renal y asociación de alteración del sistema nervioso, uno de ellos con encefalocele y el otro con hemorragia cerebral, agenesia de cuerpo caloso, hidrocefalia y quiste aracnoideo.

Hidronefrosis congénita (52)

- De los 46 recién nacidos, fueron diagnosticados todos los casos de hidronefrosis congénita excepto dos, uno de ellos era un embarazo sin controlar. Únicamente precisaron ingreso en la unidad de cuidados neonatales cuatro recién nacidos. Solo se asociaron en dos casos con “otras malformaciones del sistema urinario”, con doble sistema ureteral.
- Los dos recién nacidos que presentaban hidronefrosis como malformación asociada, se trataba de síndrome de Down y de talipes equinovaro.
- Un feto muerto en la semana 33 con un gran polihidramnios y con diagnóstico de hidronefrosis.
- Tres fetos sometidos a IVE presentaban hidronefrosis como malformación asociada a: síndrome de Down, microdelección en el cromosoma 1 y agenesia de cuerpo caloso.

Extrofia vesical o epispadias (1)

- Se sospechó a la semana 35, confirmándose al nacimiento.

Válvulas de uretra posterior o síndrome de Prune Belly (2)

- Feto muerto en el primer trimestre con megavejiga y válvulas de uretra posterior.
- IVE en feto con megavejiga con oligoamnios completo por válvulas de uretra posterior.

Otras anomalías del sistema urinario (21)

- Paciente sin diagnóstico prenatal con ureteroestenosis que precisó intervención quirúrgica e hipospadias asociado.
- Paciente con diagnóstico prenatal: 5 recién nacidos con riñón ectópico, uno de ellos diagnosticado en semana 27 y resto en semana 20 de gestación, 4 recién nacidos con agenesia renal unilateral, 4 duplicidades pielocaliciales, 1 duplicidad ureteral con ureterocele, 1 quiste simple renal y 1 paciente con quiste mucoso que desplazaba meato urinario y uretra izquierda.
- Recién nacido con diagnóstico en semana 29 de tumoración mesoblástica o tumor de Wilms que se programó nacimiento en hospital de referencia con fallecimiento a las 2 horas de vida. Diagnóstico postnatal: nefroma mesoblástico. Asociaba CIV.
- Dos pacientes con hidronefrosis que asociaban doble sistema pielocalicial.
- Feto sometido a IVE con diagnóstico de trisomía del 13/síndrome de Patau y megavejiga.

6.2.10. Malformaciones de genitales

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Genital	36	31	4	2	33	0	0	36	11,1%
Hipospadias	31	27	1	0	30	0	0	31	3,2%
Sexo indeterminado	1	1	1	1	0	0	0	1	100,0%
Otras anomalías genitales	4	3	2	1	2	0	0	4	50,0%

Tabla 67. Malformaciones congénitas genitales.

Se dieron un total de 36 malformaciones de genitales entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente. Todos los casos fueron en recién nacidos vivos. De los 36 recién nacidos vivos, 31 presentaban malformación de genitales como primer diagnóstico. Del total de malformaciones de genitales nacidas,

cuatro fueron diagnosticadas prenatalmente. De estos, dos fueron consideradas como diagnóstico principal.

Se diagnosticaron prenatalmente el 11,1% de las malformaciones de los genitales.

Ningún paciente precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales, ingresando en neonatos únicamente tres pacientes: uno de ellos por prematuridad de 28 semanas de gestación y los otros dos por otras causas.

La malformación de genitales más frecuente en recién nacido fue el hipospadias. Todas las malformaciones fueron aisladas, sin presentar asociación con otras anomalías.

Los cinco pacientes que presentaron malformación genital como segundo o tercer diagnóstico asociaron: hidrocefalia, ureteroestenosis, fístula coronaria, síndrome de Smith Lemli Opitz y síndrome de Fraccaro.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Genital	22,24	(15,58 - 30,79)	22,52	(15,77 - 31,17)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Hipospadias	19,15	(13,01 - 27,18)	19,39	(13,17 - 27,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Sexo indeterminado	0,62	(0,00 - 3,50)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Otras anomalías genitales	2,47	(0,65 - 6,35)	2,50	((0,66 - 6,43)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)

Tabla 68. Prevalencia de malformaciones genitales en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de malformación de genitales fue de 22,24 de cada 10.000 embarazos. La mayor prevalencia se dio en relación con hipospadias, presentándose en 19,39 de cada 10.000 recién nacidos.

		Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)
Genital	100,0%	(90,4% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Hispadias	100,0%	(89,0% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Sexo indeterminado	100,0%	(20,76 - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Otras anomalías genitales	100,0%	(51,0% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)

Tabla 69. Proporción de malformaciones genitales según nacidos, feto muerto o IVE.

El 100% de los casos de malformación de genitales se dieron en nacidos vivos. No hubo ninguna anomalía de este tipo en IVEs o feto muerto, probablemente por la dificultad de un diagnóstico prenatal tan preciso.

Hispadias (31)

- Los 27 recién nacidos con primer diagnóstico hispadias fueron diagnosticado postnatalmente y en todos los casos se mostró como malformación aislada.
- Los cuatro casos con malformaciones asociadas fueron: hidrocefalia, ureteroestenosis, fístula coronaria cardíaca y síndrome de Smith Lemli Optiz.

Sexo indeterminado (1)

- Diagnóstico prenatal a la semana 20 de discrepancia de cariotipo con genitales externos. Al nacimiento testes en conducto inguinal con genitales ambiguos.

Otras anomalías de los genitales (4)

- Diagnóstico postnatal de pene palmeado con piel escrotal extendida hasta cara ventral del pene, quedando el pene oculto sin relieve.
- Diagnóstico postnatal de atrofia testicular unilateral.
- Pene combo.
- Paciente que presentó micropene asociado a síndrome de Fraccaro.

6.2.11. Malformaciones de extremidades

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Extremidades	67	57	14	10	53	3	7	77	31,2%
Reducción de extremidades	6	6	2	2	4	1	4	11	33,3%
Talipes equinovaro	18	14	10	8	8	0	2	20	60,0%
Displasia de cadera	20	20	0	0	20	0	0	20	0,0%
Polidactilia	15	15	0	0	15	0	0	15	0,0%
Sindactilia	4	2	1	1	3	0	0	4	25,0%
Artrogriposis congénita	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Otras anomalías de los miembros	4	0	2	0	2	2	1	7	71,4

Tabla 70. Malformaciones congénitas en extremidades.

Se dieron un total de 77 malformaciones de extremidades entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose su distribución en la tabla 70, con 67 fetos vivos, 3 feto muertos y 7 fetos sometidos a IVE con este tipo de defecto congénito. De los 67 fetos vivos, 57 presentaban malformación de extremidades como primer diagnóstico. De estos, dos ingresaron en la unidad de neonatos para estudio y vigilancia, tres ingresaron en la unidad por otro motivo y dos nacieron fuera del HCU por decisión de los progenitores.

Del total de nacimientos con malformaciones de extremidades, 14 habían sido diagnosticadas prenatalmente. De estas, 10 fueron consideradas como primer diagnóstico.

Se diagnosticaron prenatalmente el 31,2% de los casos de malformaciones de extremidades, llegando al 60% en los casos de talipes equinovaro. No se diagnosticó ningún caso de polidactilia ni de displasia de cadera por la imposibilidad del diagnóstico intraútero. Se diagnosticaron intraútero el 33,3% de las reducciones de extremidades siendo los casos menos graves los que quedaron sin diagnóstico prenatal.

La malformación de extremidades más frecuente en recién nacido fue la displasia de cadera, seguida de talipes equinovaro y la polidactilia. La causa más frecuente de IVE fue la reducción de extremidades y el talipes equinovaro.

De los 57 pacientes con malformación de extremidades como primer diagnóstico, cuatro presentaron otra malformación asociada: en dos casos fue otra anomalía de extremidades, en un hidronefrosis y en otro recién nacido se asoció microcefalia.

De los 10 pacientes que presentaron malformación de extremidades como segundo o tercer diagnóstico, las primarias fueron: dos casos de cromosopatías (síndrome de Fraccaro y síndrome de di George), tres anomalías orofaciales, dos fisuras palatinas, un síndrome de Pierre Robin, dos anomalías de extremidades, una malformación adenomatosa quística, una hidrocefalia y una tetralogía de Fallot.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Extremidades	47,57	(37,55 - 59,45)	41,90	(32,48 - 53,21)	1,85	(0,35 - 5,45)	4,32	(1,72 - 8,93)
Reducción de extremidades	6,80	(3,38 - 12,17)	3,75	(1,36 - 8,19)	0,62	(0,00 - 3,50)	2,47	(0,65 - 6,35)
Talipes equinovaro	12,36	(7,54 - 19,09)	11,26	(6,67 - 17,80)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,24	(0,12 - 4,51)
Displasia de cadera	12,36	(7,54 - 19,09)	12,51	(7,64 - 19,32)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Polidactilia	9,27	(5,18 - 15,29)	9,38	(5,24 - 15,48)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Sindactilia	2,47	(0,65 - 6,35)	2,50	(0,66 - 6,43)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Artrogriposis congénita	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Otras anomalías de los miembros	4,32	(1,72 - 8,93)	2,50	(0,66 - 6,43)	1,24	(0,12 - 4,51)	0,62	(0,00 - 3,50)

Tabla 71. Prevalencia de malformaciones en extremidades en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de malformaciones de extremidades fue de 47,57 de cada 10.000 embarazos, con una prevalencia en recién nacidos de 41,9 de cada 10.000 recién nacidos vivos.

La mayor prevalencia en recién nacido fue la displasia de cadera (12,36 de cada 10.000), el talipes equinovaro (11,26 de cada 10000 recién nacidos) y la polidactilia (9,38 de cada 10.000).

La prevalencia en feto muerto fue baja, apareciendo en un 1,85 de 10.000 embarazos, únicamente en reducción de extremidades y en “otras malformaciones de extremidades”.

Entre IVEs solo se observaron anomalías de extremidades con prevalencia de 2,47 de cada 10.000 para la reducción de extremidades y para el talipes equinovaro, en 1,24 de cada 10.000 embarazos.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Extremidades	87,0%	(77,7% - 92,8%)	3,9%	(1,3% - 10,8%)	9,1%	(4,5% - 17,6%)
Reducción de extremidades	54,5%	(28,0% - 78,7%)	9,1%	(1,6% - 37,7%)	36,4%	(15,2% - 64,6%)
Talipes equinovaro	90,0%	(69,9% - 97,2%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	10,0%	(2,8% - 30,1%)
Displasia de cadera	100,0%	(83,9% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Polidactilia	100,0%	(79,6% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Sindactilia	100,0%	(51,0% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Artrogriposis congénita	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Otras anomalías de los miembros	57,1%	(25,0% - 84,2%)	28,6%	(8,2% - 64,1%)	14,3%	(2,6% - 51,3%)

Tabla 72. Proporción de malformaciones en extremidades según nacidos, feto muerto o IVE.

El 87% de los fetos con malformación en extremidades nacieron, en el 9,1% se interrumpió el embarazo y el 3,9% fueron fetos muertos.

La única malformación que se dio en feto muerto fue la reducción de extremidades, siendo un 9,1% de los casos diagnosticados.

El 36,4% de reducción de extremidades y el 10% de talipes equinvaro finalizó practicándose IVE.

A continuación, se detallan cada caso de anomalías de extremidades:

Reducción de extremidades (11)

- Nacieron seis recién nacidos con reducción de extremidades: cuatro de ellos de extremidades superiores y dos de extremidades inferiores. Un paciente presentaba diagnóstico prenatal, realizado en la semana 20, presentando apéndice rudimentario en 5º dedo con un único dedo cubital en ambas manos y dos dedos opuestos en pinza. Cariotipo normal. Asociaba microcefalia. El resto, sin diagnóstico prenatal, presentaban reducción de extremidades de menor grado con ausencia de falanges aisladas sin presentar reducciones de extremidades importantes. Uno de ellos asociaba sindactilia.
- Feto muerto en la semana 13 con agenesia de pierna, polimalformativo.
- Dos fetos sometidos a IVE con hipoplasia de cúbito y radio y anomalía en mano. Un feto con ectrodactilia de mano derecha. Los tres se presentaban como malformación aislada.
- Feto polimalformado con anomalías del SN que asociaba hipoplasia de pierna izquierda (fémur, tibia, peroné) y alteraciones de los dedos del pie.

Talipes equinvaro (20)

- Nacieron 14 recién nacidos con primer diagnóstico de talipes equinvaro. De estos, seis no presentaban diagnóstico prenatal. Los ocho recién nacidos que presentaron diagnóstico prenatal el mismo se llevó a cabo en la semana 20 de gestación. En tres de ellos se realizó amniocentesis con cariotipo normal; uno de los recién nacidos asociaba hidronefrosis congénita.
- Tres recién nacidos con fisura palatina, dos de ellos sin diagnóstico prenatal y con embarazo controlado, que asociaban talipes equinvaro.

- Un cuarto recién nacido, con diagnóstico prenatal, que asociaba a tetralogía de Fallot, malformación orofacial con fisura palatina, talipes equinovaro.
- Dos IVE en feto afecto de síndrome de Edward con talipes y feto hijo de madre con CMV congénito con marcadores y defectos congénitos secundarios a la infección que asociaba talipes.

Displasia de cadera (20)

- 20 recién nacidos sin diagnóstico prenatal, que presentaban displasia de caderas como malformación aislada.

Polidactilia (15)

- 15 recién nacidos sin diagnóstico prenatal, con polidactilia como malformación aislada.



Figura 16. Radiografía de recién nacido en la que se observa polidactilia del primer dedo de mano izquierda.

Sindactilia (4)

- Recién nacido sin diagnóstico prenatal, con sindactilia y clinodactilia.
- Recién nacido con diagnóstico prenatal en semana 20, con sindactilia y familiar afecto.

- Recién nacido que asociaba sindactilia a síndrome de Di George.
- Recién nacido que asociaba sindactilia en otros dedos de mano afecta a malformación por reducción de extremidades.

Otras malformaciones de extremidades (7)

- En cuatro recién nacidos se diagnosticó de segunda malformación “otras anomalías de las extremidades”. En tres de ellos se trataba de *genu recurvatum*: uno en paciente afecto de síndrome de Dandy Walker con hidrocefalia, otro paciente con sindactilia y otro paciente con malformación adenomatosa quística. El cuarto paciente estaba afecto de síndrome de Frácaro, con camptodactilia y sinostosis radio-cubital.
- Feto muerto polimalformado con afectación cromosómica con trisomía, holoprosencefalia y afectación en columna y extremidades.
- Feto muerto polimalformado con hipoplasia de corazón derecho como malformación principal y afectación de los huesos largos y manos y pies.
- IVE en feto con espina bífida y malformaciones de extremidades.

6.2.12. Malformaciones musculoesqueléticas

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Musculoesquelética	3	1	0	0	3	3	8	14	78,6 %
Displasia tanatofórica	0	0	0	0	0	1	1	2	100,0%
Síndrome de Jeunes	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Acondroplasia	0	0	0	0	0	1	4	5	100,0%
Craneosinostosis	2	1	0	0	2	1	0	3	33,0%
Bridas amnióticas	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Otras anomalías musculoesqueléticas	1	0	0	0	1	0	3	4	75,0%

Tabla 73. Malformaciones congénitas musculoesqueléticas.

Se dieron un total de 14 malformaciones musculoesqueléticas entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose su

distribución en la tabla 73, con tres fetos vivos, tres fetos muertos y ocho fetos sometidos a IVE con este tipo de defecto congénito. De los tres fetos vivos, uno presentó malformación musculoesquelética como primer diagnóstico. Ninguno de los tres se diagnosticó prenatalmente.

Se diagnosticaron prenatalmente el 78,6% de los casos de malformaciones musculoesqueléticas, siendo el 100% para las acondroplasias y para la displasia tanatofórica.

Ningún paciente precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

La malformación musculoesquelética más frecuente en recién nacido fue la craneosinostosis. La causa más frecuente de IVE fue la acondroplasia.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Musculoesquelética	8,65	(4,72 - 14,52)	1,88	(0,36 - 5,52)	1,85	(0,35 - 5,45)	4,94	(2,12 - 9,75)
Displasia tanatofórica	1,24	(0,12 - 4,51)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)	0,62	(0,00 - 3,50)
Síndrome de Jeunes	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Acondroplasia	3,09	(0,98 - 7,23)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)	2,47	(0,65 - 6,35)
Craneosinostosis	1,85	(0,35 - 5,45)	1,25	(0,12 - 4,56)	0,62	(0,00 - 3,50)	0,00	(0,00 - 0,00)
Bridas amnióticas	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Otras anomalías musculoesqueléticas	2,47	(0,65 - 6,35)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,85	(0,35 - 5,45)

Tabla 74. Prevalencia de malformaciones musculoesqueléticas en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de malformaciones musculoesqueléticas fue de 8,65 de cada 10.000 embarazos, con una prevalencia en recién nacidos de 1,88 de cada 10.000 recién nacidos vivos.

La mayor prevalencia en recién nacido fue la craneosinostosis (1,25 de cada 10.000 recién nacidos).

La prevalencia en feto muerto fue de 1,85 de 10.000 embarazos, dividida entre displasia tanatofórica, acondroplasia y craneosinostosis por igual.

La mayor prevalencia de malformaciones musculoesqueléticas se obtuvo en el subgrupo de IVEs (4,94 de cada 10.000 embarazos). La mayor prevalencia se observó en la acondroplasia (2,47 de cada 10000) y en la displasia tanatofórica.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Musculoesquelética	21,4%	(7,6% - 47,6%)	21,4%	(7,6% - 47,6%)	57,1%	(32,6% - 78,6%)
Displasia tanatofórica	0,0%	(0,0% - 0,0%)	50,0%	(9,5% - 90,5%)	50,0%	(9,5% - 90,5%)
Síndrome de Jeunes	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Acondroplasia	0,0%	(0,0% - 0,0%)	20,0%	(3,6% - 62,4%)	80,0%	(37,6% - 96,4%)
Craneosinostosis	66,7%	(20,8% - 93,9%)	33,3%	(6,1% - 79,2%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Bridas amnióticas	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Otras anomalías musculoesqueléticas	25,0%	(4,6% - 69,9%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	75,0%	(30,1% - 95,4%)

Tabla 75. Proporción de malformaciones musculoesqueléticas según nacidos, feto muerto o IVE.

Del total de malformación musculoesqueléticas, el 21,4% de los fetos nacieron vivos, el 21,4% murieron durante la etapa fetal y en el 57,1% se interrumpió el embarazo.

La única malformación que se dio entre recién nacidos fue la craneosinostosis, con un 66,7% de los casos.

No nació ningún niño con displasia tanatofórica (50% de los casos se realizó IVE y 50% feto muerto), así como con acondroplasia, con un 20% de casos de feto muerto y un 80% de interrupción del embarazo.

Se detallan las malformaciones musculoesqueléticas a continuación:

Displasia tanatofórica (2)

- Feto muerto en embarazo gemelar afecto de displasia tanatofórica.

- IVE en feto afecto de displasia tanatofórica confirmada con arrays (gen FGFR3,) tratándose de un tipo de osteocondrodisplasia.

Acondroplasia (5)

- Feto muerto en semana 28 con diagnóstico prenatal en semana 20 y síndrome polimalformativo. Finalmente, acondroplasia con craneosinostosis asociada.
- Cuatro fetos sometidos a IVE: dos de ellos a partir de la semana 24.

Craneosinostosis (3)

- Recién nacido sin diagnóstico prenatal con craneosinostosis como malformación aislada.
- Recién nacido con microdelección genética y craneosinostosis asociada.
- Feto muerto en semana 28 con acondroplasia que asociaba craneosinostosis.

Otras anomalías musculoesqueléticas (4)

- Recién nacido con atrofia pontocerebelosa con distrofia muscular tipo I o enfermedad de Werding- Hoffmann.
- Tres IVEs en fetos afectados de osteogénesis imperfecta.

6.2.13. Otras malformaciones

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Otras malformaciones	15	14	9	7	7	3	4	22	71,4%
Asplenia	0	0	0	0	0	0	0	0	-
<i>Situs inversus</i>	2	1	1	0	1	0	1	3	66,7%
Siameses	0	0	0	0	0	0	1	1	100,0%
Alteraciones en la piel	6	6	0	0	6	0	0	6	0,0%
Otras anomalías	7	7	7	7	0	3	2	12	100,0%

Tabla 76. Otras malformaciones congénitas.

Se dieron un total de 22 malformaciones catalogadas como “otras” entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose su distribución en la tabla 76, con 15 fetos vivos, 3 fetos muertos y 3 fetos sometidos a IVE con este tipo de defecto congénito. De los 15 recién nacidos vivos, 14 presentaron “otras malformaciones” como primer diagnóstico. Tres de ellos debieron ingresar en la unidad de cuidados intensivos neonatales y otro nació fuera de nuestro hospital de manera programada por el tipo de malformación.

Nueve fueron diagnosticadas prenatalmente. De estas, siete fueron consideradas como primer diagnóstico. Se diagnosticaron el 100% de los siameses y el 66,7% de los *situs inversus*. No se diagnosticó ningún caso de malformaciones de la piel.

La anomalía más frecuente fue las alteraciones de la piel, sin posibilidad de diagnóstico prenatal.

Todas fueron malformaciones aisladas sin estar asociadas a ninguna otra alteración congénita.

En los dos casos de pacientes que presentaron estas malformaciones como segundo o tercer diagnóstico, estas estaban asociadas una a *situs inversus* y otra a cardiopatía congénita

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Otras malformaciones	13,59	(8,52 - 20,58)	9,38	(5,24 - 15,48)	1,85	(0,35 - 5,45)	2,47	(0,65 - 6,35)
Asplenia	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
<i>Situs inversus</i>	1,85	(0,35 - 5,45)	1,25	(0,12 - 4,56)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)
Siameses	0,62	(0,00 - 3,50)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)
Alteraciones en la piel	3,71	(1,34 - 8,09)	3,75	(1,36 - 8,19)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Otras anomalías	7,41	(3,82 - 12,96)	4,38	(1,74 - 9,04)	1,85	(0,35 - 5,45)	1,24	(0,12 - 4,51)

Tabla 77. Prevalencia de malformaciones consideradas como “otras” en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de otras malformaciones fue de 13,59 de cada 10.000 embarazos con una prevalencia en recién nacidos de 9,38 de cada 10.000 recién nacidos vivos.

La mayor prevalencia en recién nacidos fueron las alteraciones en la piel (3,75 de cada 10.000) y el *situs inversus* (1,25 de cada 10.000 recién nacidos).

La prevalencia entre fetos muertos fue baja, apareciendo en un 1,85 de 10.000 embarazos, únicamente en otras anomalías.

Entre IVEs solo se observaron “otras anomalías”, con prevalencia de 0,62 de cada 10.000 para *situs inversus* y siameses.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Otras malformaciones	68,2%	(47,3% - 83,6%)	13,6%	(4,7% - 33,3%)	18,2%	(7,3% - 38,5%)
Asplenia	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
<i>Situs inversus</i>	66,7%	(20,8% - 93,9%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	33,3%	(6,1% - 79,2%)
Siameses	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	100%	(20,7% - 100,0%)
Alteraciones en la piel	100,0%	(61,0% - 100,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Otras anomalías	58,3%	(32,0% - 80,7%)	25,0%	(8,9% - 53,2%)	16,7%	(4,7% - 44,8%)

Tabla 78. Proporción de malformaciones consideradas como “otras” según nacidos, feto muerto o IVE.

El 68,2% de los fetos con “otras malformaciones” fueron recién nacidos vivos, en el 18,2% se interrumpió el embarazo y el 13,6% se dieron entre fetos muertos.

El 100% de las alteraciones en la piel fueron en nacidos vivos.

Las únicas malformaciones que se dieron en feto muerto fueron las consideradas como “otras anomalías”, con un 25%.

El 100% de siameses y el 33,3% de *situs inversus* finalizó practicándose IVE.

Se detallan a continuación las diferentes patologías:

***Situs inversus* (3)**

- Recién nacido sin diagnóstico prenatal con embarazo controlado con *situs inversus* como malformación aislada.
- Recién nacido con parto programado en hospital de referencia con diagnóstico prenatal de dextrocardias y *situs inversus*.
- Feto sometido a IVE con diagnóstico de síndrome de Edward y asociado *situs inversus*.



Figura 17. Radiografía tórax-abdomen en RN con *situs inversus*.

Siameses (1)

- IVE en gemelos siameses.

Alteraciones de la piel (6)

- Seis recién nacidos sin diagnóstico prenatal, con alteraciones en la piel como malformación aislada: dos recién nacidos con aplasia de cutis, livedo reticularis extrema en extremidad inferior, hipoplasia cutánea, ictiosis y mosaicismo vascular.

Otras anomalías (12)

- Siete recién nacidos presentaban primer diagnóstico de otras anomalías. Cinco de ellos con diagnóstico de quiste ovárico en la semana 32 de gestación, dos de ellos controlado en otro centro hasta este momento. Los otros dos con diagnóstico de fístula arterioportal y linfangioma quístico diagnosticado en semana 32, trasladado postnatalmente para valoración.
- Feto muerto en primer trimestre en embarazo monocorial triamniótico con uno de ellos secuencia trap. Acardio amorfo.
- Feto muerto en semana 20 en embarazo gemelar con síndrome polimalformativo inespecífico.
- Feto muerto en primer trimestre con ausencia de fusión de membranas, siringomielia, bridas amnióticas y oligoamnios. Asociaba malformación de extremidades.
- IVE en feto con síndrome de Body Stalk (síndrome del tallo del cuerpo) en embarazo gemelar.
- IVE en feto con higroma quístico y ausencia de fusión de membranas.

6.2.14. Síndromes teratógenos con malformación

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Síndromes teratógenos con malformación	6	4	6	4	0	0	3	9	100,0%
Síndrome alcohólico fetal	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Síndrome por valproato	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Síndrome por warfarina	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Infecciones maternas que afectan con malformación	4	3	4	3	0	0	2	6	100,0%
Otras anomalías con malformación teratógena	2	1	2	1	0	0	1	3	100,0%

Tabla 79. Síndromes teratógenos con malformación.

Se dieron un total de nueve síndromes teratógenos con malformación entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose su

distribución en la tabla 79, con seis fetos vivos y tres fetos sometidos a IVE con este tipo de defecto congénito. De los seis recién nacidos vivos, cuatro presentaron síndromes teratógenos con malformación como primer diagnóstico. Todos ellos ingresaron en cuidados intensivos.

Del total de síndromes teratógenos con malformación nacidos, seis fueron diagnosticadas prenatalmente. De estos, cuatro fueron consideradas como primer diagnóstico.

Se diagnosticaron el 100% de los casos de infección materna con alguna malformación fetal. Todos presentaban malformaciones asociadas.

Los dos pacientes que presentaban segunda malformación fetal debido a síndrome teratógeno, esta se asociaba a transposición de los grandes vasos en un paciente y a onfalocele y malformación orofacial con labio leporino en el otro.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Síndromes teratógenos con malformación	5,56	(2,53 - 10,57)	3,75	(1,36 - 8,19)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,85	(0,35 - 5,45)
Síndrome alcohólico fetal	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Síndrome por valproato	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Síndrome por warfarina	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Infecciones maternas que afectan con malformación	3,71	(1,34 - 8,09)	2,50	(0,66 - 6,43)	0,00	(0,00 - 0,00)	1,24	(0,12 - 4,51)
Otras anomalías con malformación teratogénica	1,85	(0,35 - 5,45)	1,25	(0,12 - 4,56)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)

Tabla 80. Prevalencia de síndromes teratógenos con malformación en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de síndromes teratógenos con malformación fue de 5,56 de cada 10.000 embarazos, con una prevalencia en recién nacidos de 3,75 de cada 10.000.

Solo se diagnosticaron casos de malformación en hijos de madres con infecciones teratógenas en periodo de gestación y en otras anomalías con teratogenia.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Síndromes teratogénicos con malformación	66,7%	(35,4% - 87,9%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	33,3%	(12,1% - 64,6%)
Síndrome alcohólico fetal	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Síndrome por valproato	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Síndrome por warfarina	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Infecciones maternas que afectan con malformación	66,7%	(30,0% - 90,3%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	33,3%	(9,7% - 70,0%)
Otras anomalías con malformación teratogénica	66,7%	(20,8% - 93,9%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	33,3%	(6,1% - 79,2%)

Tabla 81. Proporción de síndromes teratogénicos con malformación según nacidos, feto muerto o IVE.

Del total, el 66,7% de los fetos con síndrome teratogénico con malformación nacieron vivos y en el 33,3% se interrumpió el embarazo. La misma distribución se observó en las infecciones maternas y en otras anomalías teratogénicas con malformación.

Infecciones maternas que afectan con malformación (6)

- Recién nacido hijo de madre con infección por CMV en primer trimestre. Asociaba agenesis renal izquierda y cataratas congénitas.
- Recién nacido prematuro con sífilis congénita con clínica de hepatoesplenomegalia.
- Recién nacido hijo de madre con hepatitis B y VIH+, con hidrocefalia congénita con diagnóstico en semana 24. Se ofrece IVE tardía con rechazo.
- Hijo de madre VHC+ con onfalocele, labio leporino con fisura palatina y pedículo cutáneo en pared torácica.
- Feto sometido a IVE con infección congénita por parvovirus con leucopenia e hipoproteinemia en amniocentesis.
- IVE en feto con enfermedad fetal y defectos congénitos secundarios a infección por citomegalovirus. Marcadores segundo trimestre: CIR precoz, oligoamnios, placenta gruesa, intestino hiperecogénico. Asociaba talipes y calcificaciones hepáticas.

Otras anomalías con posible malformación teratogénica (3)

- Hijo de madre consumidora de drogas con recién nacido CIR y afecto de quiste endodimario y leucomalacia.
- Hijo de madre con tuberculosis activa en tratamiento desde el inicio del embarazo. Paciente afecto de transposición de los grandes vasos.
- Hijo de madre en tratamiento con metrotexate con diagnóstico de encefalocele que se somete a IVE.

6.2.15. Síndromes genéticos o microdeleciones

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Síndromes genéticos o microdeleciones	12	12	4	4	8	0	7	19	68,4%

Tabla 82. Síndromes genéticos o microdeleciones.

Se dieron un total de 19 síndromes genéticos, deleciones o microdeleciones entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose su distribución en la tabla 82, con 12 fetos vivos y 7 fetos sometidos a IVE con este tipo de defecto congénito. De los 12 recién nacidos vivos, todos presentaron síndrome genético o microdelección como primer diagnóstico.

Cuatro fueron diagnosticadas prenatalmente, siendo todas ellas consideradas primer diagnóstico. Se diagnosticaron alrededor del 70% de los casos con síndrome genético o microdelección.

Todos los pacientes nacieron en el HCU: tres precisaron ingreso en la unidad neonatal para realizar estudio y tratamiento y uno precisó traslado a otro centro. Todos ellos continuaron un seguimiento ulterior en consultas externas de genética y otras especialidades en los pacientes que así lo requirieron.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Síndromes genéticos o microdeleciones	11,7	(7,06 - 18,33)	7,51	(3,87 - 13,12)	0,00	(0,00 - 0,00)	4,32	(1,72 - 8,93)

Tabla 83. Prevalencia de síndromes genéticos o deleciones en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de síndromes genéticos o microdeleciones fue de 11,7 de cada 10.000 embarazos, con una prevalencia en recién nacidos de 7,51 de cada 10.000 recién nacidos vivos. La prevalencia en IVE fue de 4,32 de cada 10.000 embarazos.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Síndromes genéticos o microdeleciones	63,2%	(41,0% - 80,9%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	36,8%	(19,1% - 59,0%)

Tabla 84. Proporción de síndromes genéticos o deleciones según nacidos, feto muerto o IVE.

El 63,2% de los fetos con síndromes genéticos dismórficos y microdeleciones fueron recién nacidos vivos y en el 36,8% se interrumpió el embarazo.

Se detalla cada caso a continuación:

- Recién nacido con diagnóstico neonatal de síndrome de Di George.
- Recién nacido con diagnóstico neonatal de microdeleción no especificada por estudio de hipotonía.
- Recién nacido con diagnóstico neonatal de síndrome de CHARGE con atresia de coanas, CIA y coloboma bilateral.
- Recién nacido con diagnóstico prenatal de síndrome de Aicardi, hipoplasia de nervio óptico y anomalías de retina (manchas sal y pimienta) y tumor epidermoide.
- Recién nacido con neurofibromatosis tipo 1, diagnosticado postnatalmente por presentar manchas “café con leche”.
- Recién nacido, diagnosticado postnatalmente, afecto de craneosinostosis y dolicocefalia con cromosopatía del 22q 11.21.

- Recién nacido con síndrome de Poland, aplasia del pectoral mayor.
- Recién nacido diagnosticado prenatalmente con micropene e hipospadias y retraso del crecimiento intrauterino con síndrome de Smith Lemli Opitz.
- Recién nacido con diagnóstico prenatal en semana 20 con síndrome de Joubert: agenesia de vermis cerebeloso, horizontalización y engrosamiento de los pedúnculos cerebelosos, morfología en diente del mesencéfalo y colobomas en nervios ópticos.
- Recién nacido diagnosticado prenatalmente en semana 20 con síndrome de Noonan con estenosis válvula pulmonar, CIV musculares e hipertrofia septal asimétrica.
- Recién nacido diagnosticado prenatalmente en semana 33 de Sd. Pitt-Hopkins con agenesia parcial del cuerpo calloso, ventriculomegalia leve y retraso del crecimiento intrauterino.
- Recién nacido con síndrome de Fraccaro con alteración en cromosoma 22, con sinostosis radio-cubital y camptodactilia.
- Feto sometido a IVE con isocromosoma de brazos cortos del 12: síndrome de Pallister Killian.
- Feto sometido a IVE con diagnóstico de síndrome de Di George: alteración cromosómica 22q11.2.
- Feto sometido a IVE con microdelección del cromosoma 1 que asociaba hidronefrosis.
- Feto sometido a IVE con síndrome de delección 22q11.2 síndrome de Di George que asociaba cardiopatía congénita (tronco arterioso común).
- Feto sometido a IVE con neurofibromatosis tipo 1 estudiada por afectación materna.
- Feto sometido a IVE con síndrome de Noonan, coartación de aorta, alteración fosa posterior de cerebelo y malformación de extremidades.
- Feto sometido a IVE con traslocación en cromosoma 20.

6.2.16. Cromosomopatías

	RN N	RN primer dx	RN Dx pre	1er dx pre	No dx pre	Feto muerto N	IVE N	Total N	% dx pre
Cromosomopatías	16	16	4	4	12	8	85	109	89,0%
Sd Down/trisomía 21	12	12	0	0	12	1	57	70	82,9%
Sd Patau/trisomía 13	0	0	0	0	0	1	4	5	100,0%
Sd Edward/trisomía 18	0	0	0	0	0	4	16	20	100,0%
Sd Turner	0	0	0	0	0	1	3	4	100,0%
Sd Klinefelter	3	3	3	3	0	0	1	4	100,0%
Sd Cru-du-chat	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Sd Wolff-Hirschorn	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Otras anomalías cromosómicas	1	1	1	1	0	1	4	6	100,0%

Tabla 85. Cromosomopatías.

Se dieron un total de 109 cromosomopatías entre los 16.186 pacientes a estudio. Quedan cuantificadas individualmente, detallándose su distribución en la tabla 85, con 16 fetos vivos, 8 fetos muertos y 85 fetos sometidos a IVE con este tipo de defecto congénito. De los 16 recién nacidos vivos todos fueron presentados como primer diagnóstico. De estos, cinco ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales y dos debieron trasladarse postnatalmente.

Del total de nacidos con cromosomopatía, cuatro fueron diagnosticadas prenatalmente, siendo todas ellas consideradas primer diagnóstico.

Se diagnosticaron el 89% de las cromosomopatías, el 100% para el síndrome de Patau, Edward, Turner, Klinefelter y el 82,9% para el síndrome de Down, teniendo en cuenta que alguno de estos casos fue sospechado de manera prenatal pero la confirmación fue postnatal, al rechazarse el diagnóstico invasivo intraútero.

La cromosomopatía más frecuente entre los recién nacidos fue el síndrome de Down/trisomía 21, seguida del síndrome de Klinefelter. Ninguno de los doce recién nacidos con diagnóstico de síndrome de Down fue diagnosticado prenatalmente, de

los cuales cinco denegaron amniocentesis a pesar de existir marcadores de riesgo y tres fueron embarazos mal controlados.

De los treinta pacientes con cromosomopatía como primer diagnóstico, se asociaron: ocho malformaciones cardiacas, dos del sistema digestivo, respiratorio y de extremidades y uno de genitales y del sistema urinario.

	Prevalencia total (IC 95%)		Prevalencia RN (IC 95%)		Prevalencia Feto muerto (IC 95%)		Prevalencia IVE (IC95%)	
Cromosomopatías	67,3	(55,30 - 81,23)	10,01	(5,71 - 16,26)	4,94	(2,12 - 9,75)	52,51	(41,9 - 64,93)
Sd Down/trisomía 21	43,2	(33,72 - 54,63)	7,51	(3,87 - 13,12)	0,62	(0,00 - 3,50)	35,22	(26,6 - 45,62)
Sd Patau/trisomía 13	3,09	(0,98 - 7,23)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)	2,47	(0,65 - 6,35)
Sd Edward/trisomía 18	12,3	(7,54 - 19,09)	0,00	(0,00 - 0,00)	2,47	(0,65 - 6,35)	9,89	(5,64 - 16,06)
Sd Turner	2,47	(0,65 - 6,35)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)	1,85	(0,35 - 5,45)
Sd Klinefelter	2,47	(0,65 - 6,35)	1,88	(0,36 - 5,52)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,62	(0,00 - 3,50)
Sd Cru-du-chat	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Sd Wolff-Hirschorn	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)	0,00	(0,00 - 0,00)
Otras anomalías cromosómicas	3,71	(1,34 - 8,09)	0,63	(0,00 - 3,54)	0,62	(0,00 - 3,50)	2,47	(0,65 - 6,35)

Tabla 86. Prevalencia de cromosomopatías en RN, fetos muertos o IVEs.

La prevalencia de cromosomopatías fue de 67,3 de cada 10.000 embarazos, con una prevalencia en recién nacidos de 12,51 de cada 10.000 recién nacidos vivos.

La mayor prevalencia entre recién nacidos fue el síndrome de Down (7,51 de cada 10.000), el síndrome de Klinefelter (1,88 de cada 10.000 recién nacidos) y “otras cromosomopatías” (3,13 de cada 10.000). La prevalencia entre fetos muertos fue de 4,94 de 10.000 embarazos con una distribución heterogénea: 2,47 de cada 10.000 para síndrome de Edward y 0,62 de cada 10.000 para síndrome de Down, síndrome de Patau, síndrome de Turner y “otras anomalías cromosómicas”. La mayor prevalencia se obtuvo en fetos sometidos a IVE. En fetos con síndrome de Down la prevalencia fue de 35,22 de cada 10.000, seguido del síndrome de Edward con 9,89 de cada 10.000 embarazos, síndrome de Patau con 2,47 de cada 10.000, síndrome de Turner con 1,85 y síndrome de Klinefelter 0,62 de cada 10.000.

	Proporción RN (95% CI)		Proporción Feto muerto (95% CI)		Proporción IVEs (95% CI)	
Cromosopatías	14,7%	(9,2% - 22,5%)	7,3%	(3,8% - 13,8%)	78,0%	(69,3% - 84,7%)
Sd Down/trisomía 21	17,1%	(10,1% - 27,6%)	1,4%	(0,3% - 7,7%)	81,4%	(70,8% - 88,8%)
Sd Patau/trisomía 13	0,0%	(0,0% - 0,0%)	20,0%	(3,6% - 62,4%)	80,0%	(37,6% - 96,4%)
Sd Edward/trisomía 18	0,0%	(0,0% - 0,0%)	20,0%	(8,1% - 41,6%)	80,0%	(58,4% - 91,9%)
Sd Turner	0,0%	(0,0% - 0,0%)	25,0%	(4,6% - 69,9%)	75,0%	(30,1% - 95,4%)
Sd Klinefelter	75,0%	(30,1% - 95,4%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	25,0%	(4,6% - 69,9%)
Sd Cru-du-chat	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Sd Wolff-Hirschorn	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)	0,0%	(0,0% - 0,0%)
Otras anomalías cromosómicas	16,7%	(3,0% - 56,4%)	16,7%	(3,0% - 56,4%)	66,7%	(30,0% - 90,3%)

Tabla 87. Proporción de cromosopatías según nacidos, feto muerto o IVE.

El 14,7% de los fetos con cromosopatía fueron recién nacidos vivos, el 78% se dieron en interrupciones del embarazo y el 7,3% fueron fetos muertos.

El único síndrome con mayor prevalencia entre nacidos vivos que en IVEs fue el síndrome de Klinefelter, con un 75% de nacidos vivos.

En los síndromes de Down, Patau, Edward y Turner la proporción de IVE es alta, en torno al 75-80% de los casos.

Los únicos síndromes que se diagnosticaron en nacidos vivos fueron el síndrome de Down, Klinefelter y otras anomalías cromosómicas.

Se explican las cromosopatías a continuación:

Síndrome de Down/trisomía del 21 (70)

De los doce recién nacidos con síndrome de Down, ninguno fue diagnosticado prenatalmente. De estos, cuatro fueron embarazos controlados con ecografías normales y cribado de bajo riesgo, cinco denegaron amniocentesis a pesar de existir marcadores de riesgo y tres fueron embarazos mal controlados.

- Tres fetos presentaban cromosopatía aislada, sin otras anomalías asociadas excepto los rasgos fenotípicos característicos del síndrome.
- Siete cardiopatías asociadas a síndrome de Down: tres CIV, dos CAV y dos CIA.
- Tres anomalías del sistema digestivo: atresia anorrectal, atresia esofágica con fístula traqueoesofágica y un angioma hepático.
- Un paciente con hidronefrosis congénita.
- Un feto muerto en primer trimestre con diagnóstico de síndrome de Down y canal AV completo.

Se sometieron a IVE 57 fetos con diagnóstico de síndrome de Down. La mayoría diagnosticados por marcadores analíticos y ecográficos. Se asociaron a otras malformaciones los siguientes casos:

- Siete fetos asociaban cardiopatías: cuatro comunicación atrio-ventricular, una tetralogía de Fallot, una atresia tricuspídea, una hipoplasia del corazón izquierdo.
- Un feto con hidronefrosis congénita.
- Un feto con estenosis duodenal.

Síndrome de Patau/trisomía del 13 (5)

No nació ningún feto con trisomía de Patau.

- 1 feto muerto en primer trimestre con diagnóstico de síndrome de Patau.
- IVE con síndrome de Patau y hernia diafragmática.
- IVE con síndrome de Patau polimalformado y con megavejiga.
- IVE con síndrome de Patau y atresia tricuspídea.
- IVE con síndrome de Patau y comunicación interventricular.

Síndrome de Edward/trisomía del 18 (20)

No nació ningún niño con síndrome de Edward.

- Hubo cuatro fetos muertos con síndrome de Edward, todos ellos en el primer trimestre. Uno de ellos asociaba onfalocele.
- De los 16 casos sometidos a IVE, cuatro de ellos asociaban alguna otra malformación diagnosticada: un feto con talipes equinovaro, un feto con quistes en plexo coroideo y CIV, un *situs inversus*, un feto con hernia diafragmática y uno con holoprosencefalia y derrame pericárdico.

Síndrome de Turner (4)

No nació ningún niño con diagnóstico de síndrome de Turner.

- Feto muerto con síndrome de Turner fallecido tres días antes de la amniocentesis.
- Tres fetos sometidos a IVE con diagnóstico de síndrome de Turner.

Síndrome de Klinefelter (4)

- Dos fetos con diagnóstico prenatal de síndrome de Klinefelter y uno con sospecha de síndrome de Down con diagnóstico final de síndrome de Klinefelter.
- Un feto sometido a IVE con diagnóstico de síndrome de Klinefelter.

Otras anomalías cromosómicas (6)

- Recién nacido con triploidía 47XXX en diagnóstico prenatal.
- Feto muerto con triploidía con síndrome polimalformativo, con afectación de raquis y extremidades y retraso del crecimiento intrauterino.
- IVE en feto con monosomía 18p con traslocación desequilibrada.
- IVE en feto con monosomía parcial del 4 y trisomía parcial del 14.

- IVE en triploidía del cromosoma 5.
- Feto sometido a IVE con inversión en cromosoma 9, 46 XX inv 9.

Otras anomalías cromosómicas sin repercusión patológica (11)

En la tabla 88 se integran aquellas mutaciones cromosómicas que no tuvieron repercusión patológica, con nuevos resultados estadísticos de prevalencia para cromosomopatías.

	RN	Feto	IVE	Total	Preva-	% dx pre
Cromosomopatías	27	8	85	120	74,14	88,3%
Sd Down/trisomía 21	12	1	57	70	43,25	82,9%
Sd Patau/trisomía 13	0	1	4	5	3,09	100,0%
Sd Edward/trisomía 18	0	4	16	20	12,36	100,0%
Sd Turner	0	1	3	4	2,47	100,0%
Sd Klinefelter	3	0	1	4	2,47	100,0%
Sd Cru-du-chat	0	0	0	0	0,00	-
Sd Wolff-Hirschorn	0	0	0	0	0,00	-
Otras anomalías cromosómicas	1	1	4	6	3,71	100,0%
Otras anomalías cromosómicas sin repercusión patológica	11	0	0	11	6,80	90,9%

Tabla 88. Cromosomopatías, incluidas aquellas que no tuvieron repercusión patológica.

Se detalla a continuación cada caso:

- Recién nacido con alteración cromosómica 45 xxt(13;14)(q10;q10) diagnosticado prenatalmente.
- Recién nacido con diagnóstico prenatal con 45 XY t(13;14) (q10;q10).
- Recién nacido con traslocación cromosómica 13-14, 45XX t(13;14)(q10;q10).
- Recién nacido estudiado por antecedente materno con traslocación balanceada 46 XX, t (12,16)(p13;p11.2).
- Recién nacido con diagnóstico prenatal de inversión pericéntrica de cromosoma 4 realizado por antecedente materno. Fenotipo normal.
- Recién nacido con diagnóstico prenatal 46 xx 9 H +.

- Recién nacido con diagnóstico prenatal con inversión pericéntrica de cromosoma 9.
- Recién nacido con 46 XX inv7.
- Recién nacido con 46 XY inv9.
- Recién nacido con polimorfismo familiar en cromosoma Y realizado por antecedente paterno.
- Recién nacido con diagnóstico prenatal de inversión cromosoma 9 (46; XX, inv) que asoció malformación del sistema digestivo con “estructura vascular de 1,5mm con discreto flujo venoso que parte de la porta intrahepática con dirección hacia epigastrio y se continúa con vena umbilical” y microcefalia.

07

DISCUSIÓN Y
ANÁLISIS DE
RESULTADOS

7. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Con los resultados obtenidos se ha llevado a cabo un análisis completo de la prevalencia de defectos congénitos (malformaciones estructurales y cromosomopatías) en nuestro medio, así como de la tasa de diagnóstico prenatal, de la prevalencia de interrupciones voluntarias del embarazo y de cada subgrupo patológico por aparatos.

Estos datos se comparan mediante un estudio estadístico con los mostrados por el registro europeo, el registro nacional y el registro llevado a cabo en nuestra Área Sanitaria años atrás.

Con todo ello se pretende definir si las prevalencias en nuestro medio se corresponden con las de nuestro entorno y si los métodos de cribado realizados son lo suficientemente sensibles y específicos o por el contrario pueden encontrarse puntos débiles sobre los que puedan dirigirse actuaciones concretas.

7.1. Prevalencia total de defectos congénitos

7.1.1. Análisis de resultados

Durante los seis años estudiados, 422 recién nacidos vivos presentaron uno o más defectos congénitos de un total de muestra de 15.989 nacimientos, lo que supone que un 2,6% de los fetos nacieron con un defecto congénito.

Al cuantificar los recién nacidos vivos con defecto congénito, los fetos muertos intraútero y las interrupciones de embarazo realizadas por presentar defecto congénito, la cifra ascendió a 619 fetos entre un total de 16.186 embarazos. La distribución anual de los mismos viene representada en la figura 18.

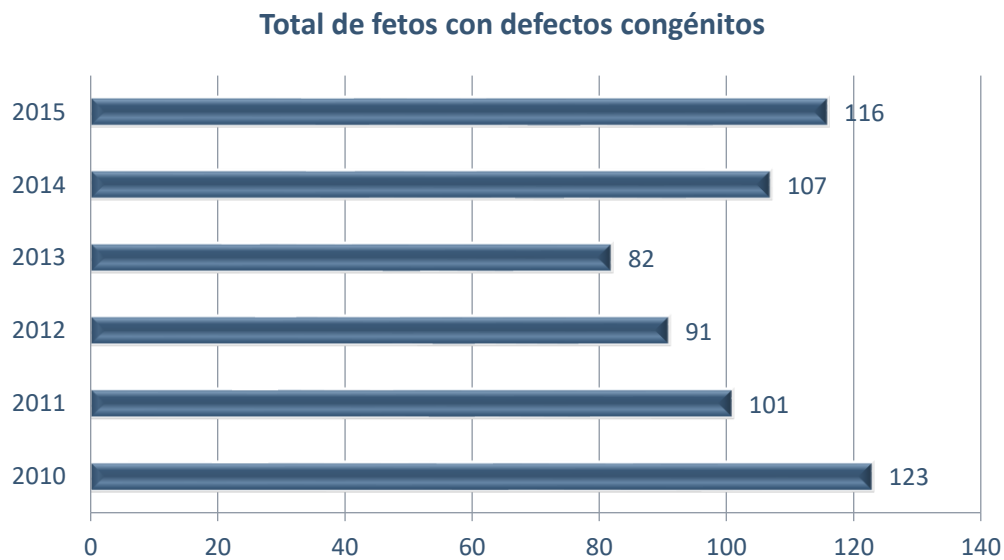


Figura 18. Número total de fetos con defectos congénitos en embarazos ocurridos entre los años 2010-2015.

En la tabla 89 se expone la prevalencia anual de fetos con defectos congénitos por cada 10.000 embarazos, así como el número de casos necesarios para la aparición de un caso. Se ha procedido además a clasificar el total de defectos congénitos (619) entre malformaciones estructurales (480) y cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos (139), analizándose a su vez los datos de prevalencia y número de casos necesarios para la aparición de un caso y su distribución anual.

	Defectos congénitos	Malformaciones estructurales	Cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos
2010 N = 3028	123 406,2 por 10.000 1 caso cada 25	81 267,5 por 10.000 1 caso cada 38	42 138,7 por 10.000 1 caso cada 73
2011 N = 2907	101 347,4 por 10.000 1 caso cada 29	89 306,2 por 10.000 1 caso cada 33	12 41,3 por 10.000 1 caso cada 243
2012 N = 2684	91 339 por 10.000 1 caso cada 30	77 286,9 por 10.000 1 caso cada 35	14 52,1 por 10.000 1 caso cada 192
2013 N = 2503	82 327,6 por 10.000 1 caso cada 31	69 275,7 por 10.000 1 caso cada 37	13 51,9 por 10.000 1 caso cada 193
2014 N = 2571	107 416,2 por 10.000 1 caso cada 25	77 299,5 por 10.000 1 caso cada 34	30 116,7 por 10.000 1 caso cada 86
2015 N = 2493	116 465,3 por 10.000 1 caso cada 22	88 353 por 10.000 1 caso cada 29	28 112,3 por 10.000 1 caso cada 90
Total N = 16186	619 382,4 por 10.000 1 caso cada 27	480 296,5 por 10.000 1 caso cada 34	139 85,9 por 10.000 1 caso cada 117

Tabla 89. Total de fetos con defectos congénitos, malformaciones estructurales y cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos detectadas en cada uno de los años a estudio en el periodo comprendido entre 2010-2015. Prevalencia por 10.000 embarazos.

En la figura 19 queda reflejada de una forma más visual la distribución anual de fetos con malformaciones estructurales, alteraciones cromosómicas y el total de defectos dado por la suma de ambas. El año en el que se observaron mayor número de defectos congénitos fue el 2010, seguido del 2015; por su parte llama la atención la amplia dispersión del número de alteraciones cromosómicas según el año. No se encuentra una justificación para esta variabilidad, sin poder apreciarse un patrón claro de comportamiento debido a un periodo de estudio de solo seis años.

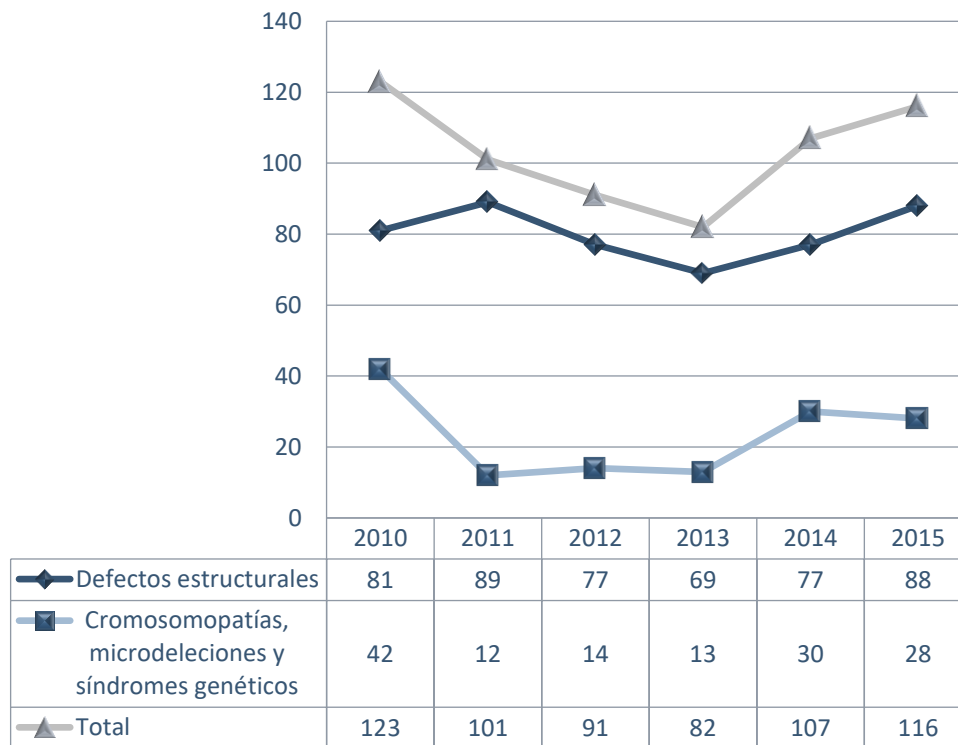


Figura 19. Fetos con defectos estructurales y cromosomopatías, microdelecciones y síndromes genéticos en embarazos ocurridos entre los años 2010-2015.

La prevalencia de defectos congénitos en embarazos osciló entre 327,3 en el año 2013 y 465,3 por cada 10.000 nacimientos en el año 2015. Es posible que el hecho de que la máxima prevalencia de fetos con defectos congénitos se detectara en el año 2015 se deba a que en ese año se llevó a cabo la recogida de datos de manera prospectiva, lo que podría suponer una mejor documentación que hubiera reducido el número de posibles pérdidas.

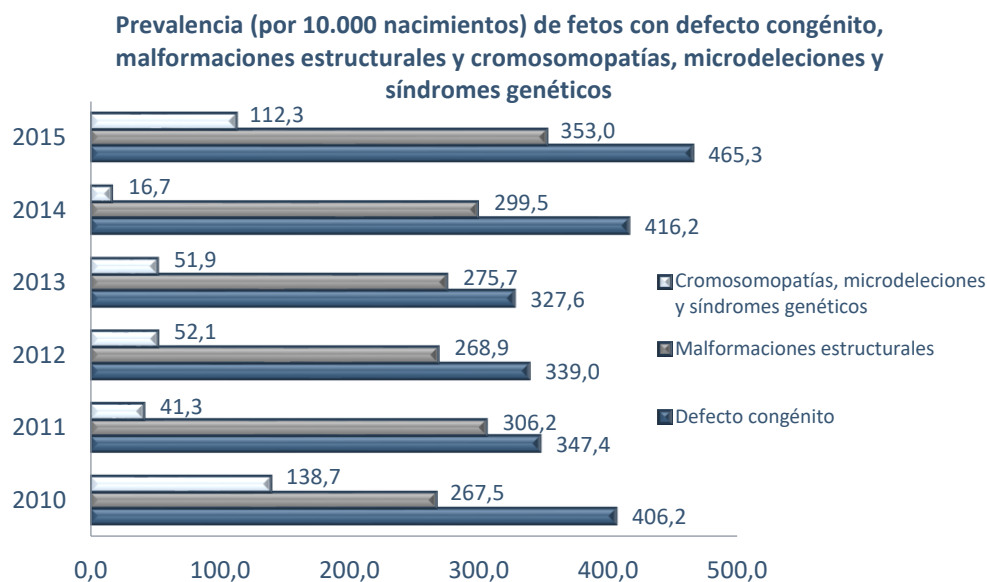


Figura 20. Prevalencia por cada 10.000 nacimientos de fetos con defectos congénitos, malformaciones estructurales y cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos en cada año a estudio en embarazos.

Resulta complejo conocer la prevalencia real de la serie, dadas las limitaciones en la recogida de datos que inevitablemente se pueden haber presentado. Por un lado, la prevalencia puede haber sido sobreestimada al tratarse el HCU de un centro de referencia para el diagnóstico de cromosomopatías para otros hospitales públicos y, ocasionalmente, centros privados. En algunos de estos centros no existe un seguimiento estricto de los nacimientos con o sin malformación y es difícil precisar qué porcentaje de pacientes son derivados a nuestro centro, así como el total de embarazos. Por otra parte, la prevalencia puede resultar infravalorada, dada la pérdida de pacientes que se han derivado a otro centro especializado, generalmente a hospitales con dotación de servicios quirúrgicos pediátricos. Se ha intentado no perder este tipo de casos contabilizando y confirmando el diagnóstico postnatal en los recién nacidos que fueron trasladados de manera prenatal por precisar asistencia especializada de manera postnatal inmediata.

En los casos de feto muerto o de IVEs en ocasiones el primer diagnóstico de defecto congénito tiene un peso tan importante que es posible que en los informes no se recogieran malformaciones asociadas aparentemente menos trascendentes, incluidas malformaciones mayores. Se diagnosticaron 619 fetos con defecto congénito y se obtuvieron un total de 753 anomalías congénitas, lo que supone 1,22 defectos congénitos por cada feto. Este resultado es muy similar a lo publicado previamente en nuestra población en el estudio realizado por Bescós⁽⁸⁶⁾, correspondiente a los años 2000 a 2005, con un índice de 1,27 defectos congénito por paciente afectado.

Para la realización de la comparación de prevalencias se debe tener en cuenta que el cálculo de la tasa de cada grupo de anomalías congénitas, tal y como lo realiza el estudio EUROCAT, compara únicamente el primer diagnóstico y posteriormente estudia cada malformación de manera individualizada, quedando cuantificadas cada una de ellas en la prevalencia individual de malformación.

Así, los resultados de prevalencia obtenidos en el presente estudio son:

- Total de defectos congénitos en HCU: 465,21 x 10.000 embarazos.
Se incluyen los 753 defectos congénitos en 16.186 embarazos contabilizando todas las anomalías congénitas, incluyendo aquellas clasificadas en los subgrupos “otras”.
- Fetos con defectos congénitos en HCU, contabilizando primer diagnóstico: 382,42 x 10.000 embarazos.
Se incluyen los 619 fetos con defecto congénito en 16.186 embarazos, contabilizando únicamente el primer diagnóstico e incluyendo aquellas malformaciones clasificadas en los subgrupos “otras”.
- Fetos con defectos congénitos en HCU (datos para comparación con EUROCAT): 315,7 x 10.000 embarazos.

Se incluyen los 511 fetos con defecto congénito en 16.186 embarazos, contabilizando únicamente primer diagnóstico y excluyendo subgrupos de “otras” y “otras anomalías cromosómicas sin repercusión patológica”.

- Malformaciones estructurales en HCU: 240,33 x 10.000 embarazos.

Se descartan las consideradas “otras malformaciones de cada subgrupo”.

- Cromosomopatías patológicas en HCU: 75,37 x 10.000 embarazos.

Se excluyen las consideradas “otras cromosomopatías” y aquellas consideradas como “otras cromosomopatías no patológicas”. Se tienen en cuenta tanto las cromosomopatías como síndromes genéticos y microdeleciones.

7.1.2. Comparativa con otras series

En el presente estudio se ha observado una prevalencia de 315,70 fetos con defectos congénitos por cada 10.000 embarazos (suma total de nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs).

El registro europeo (EUROCAT) refirió para el mismo periodo de tiempo una prevalencia de 257,86 defectos congénitos por cada 10.000 embarazos, cifra sensiblemente menor que la que se obtiene en nuestra área. Si lo comparamos con el estudio previo de la misma población en los años 2000 a 2005 publicado por Bescós⁽⁸⁶⁾ en el que la prevalencia fue de 217,1 de cada 10.000, se aprecia que la diferencia es todavía mayor.

Estas diferencias se pueden justificar por varios motivos. Por un lado, porque Europa es un continente heterogéneo y los programas de diagnóstico precoz y de recogida de datos no están estandarizados, lo que podría suponer una prevalencia mayor en países con mayores recursos. Esta consideración no justifica las diferencias que se encuentran con respecto al estudio previo realizado en nuestra misma área. Sin embargo, al tratarse de resultados obtenidos con una década de diferencia cabe suponer que la mejoría de los métodos de cribado ha podido aumentar el número de

casos diagnosticados, sin que esto suponga un aumento real de la prevalencia. Por otro lado, como se ha comentado previamente, el HCU es considerado en la actualidad centro de referencia para otros hospitales públicos y clínicas privadas para diagnóstico prenatal en pacientes de alto riesgo, hecho que puede ayudar a generar las diferencias encontradas.

Otra posible justificación de las diferencias de prevalencia obtenidas en ambos estudios es que en el actual se ha planteado un enfoque más pediátrico que en el previo, llevado a cabo desde el servicio de Obstetricia y Ginecología. Se ha realizado una búsqueda exhaustiva también en registros postnatales, tanto en la historia clínica electrónica como en la base de datos neonatal (Neosoft), minimizando de esta forma la pérdida de casos de recién nacidos con defecto congénito.

En las siguientes tablas y figuras se muestra la prevalencia de defectos congénitos descrita en los registros de las diferentes regiones europeas empleados en el estudio EUROCAT entre los años 2010 y 2015, para comparación con los datos obtenidos en el presente estudio y en el estudio previo realizado en el HCU de 2000 a 2005.

El intervalo de detección o prevalencia de malformación congénita oscila entre tasas de 108,4 en Portugal y 477,81 de cada 10.000 embarazos en Mainz (Alemania). La tasa europea presenta una gran dispersión en los datos de prevalencia según cada región, entendiéndose que la causa radica en los diferentes programas de cribado de defecto congénito implementados en cada región, lo que genera una variabilidad en la sensibilidad diagnóstica tanto a nivel prenatal como postnatal. Es necesario recordar que los datos comunicados en EUROCAT, y por ello en nuestro estudio, se refieren solo a aquellos recién nacidos diagnosticados prenatalmente o de manera postnatal en la primera semana de vida, no teniéndose en cuenta aquellas malformaciones con diagnóstico postnatal tardío. Aunque no se puede desdeñar la influencia de factores genéticos y ambientales que pueden modificar en cierta cuantía la prevalencia específica de malformaciones en cada región de Europa, es de suponer

que esta variabilidad no debería tener un rango tan amplio. Parece más probable asumir la hipótesis de que existen unas diferencias en la detección y el registro de defectos congénitos entre los diferentes países y regiones europeos.

Podría ser recomendable llevar a cabo estudios de sensibilidad y especificidad de las pruebas de detección utilizadas y valoración de la forma de registro en aquellas regiones de baja prevalencia, para así poder detectar puntos de mejora. En el otro extremo, podría valorarse la necesidad de realizar estudios en regiones con alta tasa de prevalencia para intentar definir la existencia de factores externos sobre los que se pudiera intervenir. Parece más probable que las diferencias se deban a un mal registro de los datos en aquellos países que reportan tasas excesivamente bajas de defectos congénitos.

La tabla 90 muestra el análisis estadístico de las diferencias observadas en las prevalencias del total de defectos congénitos en cada una de las regiones que comunican datos al estudio EUROCAT y en el estudio previo en el HCU 2000-2005. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la comparación de prevalencias de las regiones de Malta, Saxony Anhalt (Alemania), Cork y Kerry (Irlanda), Gales (Reino Unido), Países Bajos, Isla de la Reunión (Francia), París (Francia) y Vaud (Suiza), con un intervalo de prevalencias entre 301,64 a 351,61. La tasa de prevalencia global de nuestro estudio muestra mayores similitudes con los países más desarrollados de los registrados en EUROCAT, lo que validaría nuestra hipótesis.

Región	N	Fetos con DC	Tasa x 10.000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	1.298	250,35	17,06	<0,001
Antwerp, Belgium	126.942	3.542	279,03	4,82	<0,05
Hainaut, Belgium	72.836	1.650	226,54	35,09	<0,001
Zagreb, Croatia	38.319	751	195,99	73,12	<0,001
Auvergne, France	67.509	2.494	369,43	7,81	<0,01
Brittany - France	179.180	6.414	357,96	4,99	<0,05

(continuación)

Región	N	Fetos con DC	Tasa x 10.000	Chi-cuadrado	Significación estadística
French West Indies, France	57.877	1.424	246,04	19,72	<0,001
Isle de la Reunion, France	86.027	2.808	326,41	0,35	N.S.
Paris, France	156.315	5.220	333,94	1,00	N.S.
Mainz, Germany	16.136	771	477,81	55,00	<0,001
Saxony-Anhalt, Germany	102.694	3.142	305,96	0,31	N.S.
Cork and Kerry, Ireland	58.856	1.837	312,12	0,04	N.S.
Dublin, Ireland	83.349	938	112,54	366,75	<0,001
SE, Ireland	37.294	632	169,46	126,20	<0,001
Emilia Romagna, Italy	232.811	6.239	267,99	8,49	<0,01
Tuscany, Italy	174.707	3.907	223,63	37,91	<0,001
Malta	25.660	774	301,64	0,66	N.S.
N Netherlands, NL	98.627	3.198	324,25	0,23	N.S.
Norway	366.287	9.525	260,04	11,91	<0,001
Wielkopolska, Poland	227.862	4.513	198,06	69,87	<0,001
S Portugal	107.748	1.168	108,40	396,43	<0,001
Basque Country, Spain	101.756	2.801	275,27	5,94	<0,05
Valencia Region, Spain	281.044	6.708	238,68	24,85	<0,001
Vaud, Switzerland	49.600	1.744	351,61	3,67	N.S.
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	4.603	201,87	64,19	<0,001
Northern England, UK	198.385	4.535	228,60	33,19	<0,001
South West England, UK	304.848	8.705	285,55	3,18	N.S.
Thames Valley, UK	182.846	4.103	224,40	37,15	<0,001
Wales, UK	208.382	6.685	320,81	0,08	N.S.
Wessex, UK	185.129	3.918	211,64	51,16	<0,001
Ukraine	187.134	4.732	252,87	15,61	<0,001
Total EUROCAT	4.296.029	110.779	257.86	12.97	<0,001
HCU 2000-2005	15.951	357	217,10	44,78	<0,001
HCU 2010-2015	16.186	511	315,70		

Tabla 90. Prevalencia de fetos con defectos congénitos. Valores de los participantes en el estudio EUROCAT 2010-2015, total EUROCAT 2010-2015, estudio del HCU años 2000-2005 y comparación estadística con los resultados del HCU 2010-2015.

En la figura 21 se distribuyen las tasas de prevalencia en las diferentes regiones europeas, así como en nuestro medio en ambas cohortes. Destaca con una muy elevada prevalencia (477,81 de cada 10.000 embarazos) el registro llevado a cabo en Mainz (Alemania), seguido de Auvernia (Francia) con una prevalencia de 369,43 de

cada 10.000. En el otro extremo destacan Dublín (Irlanda) y Portugal con una prevalencia en torno al 110 de cada 10.000 embarazos, siendo estas las más bajas. Se observa que el dato de prevalencia del estudio previo en el HCU de los años 2000 a 2005 es uno de los más bajos, con diferencias altamente significativas en comparación con la prevalencia del estudio actual en el mismo medio, encontrándose en valores más acordes con regiones y países de características similares al nuestro.

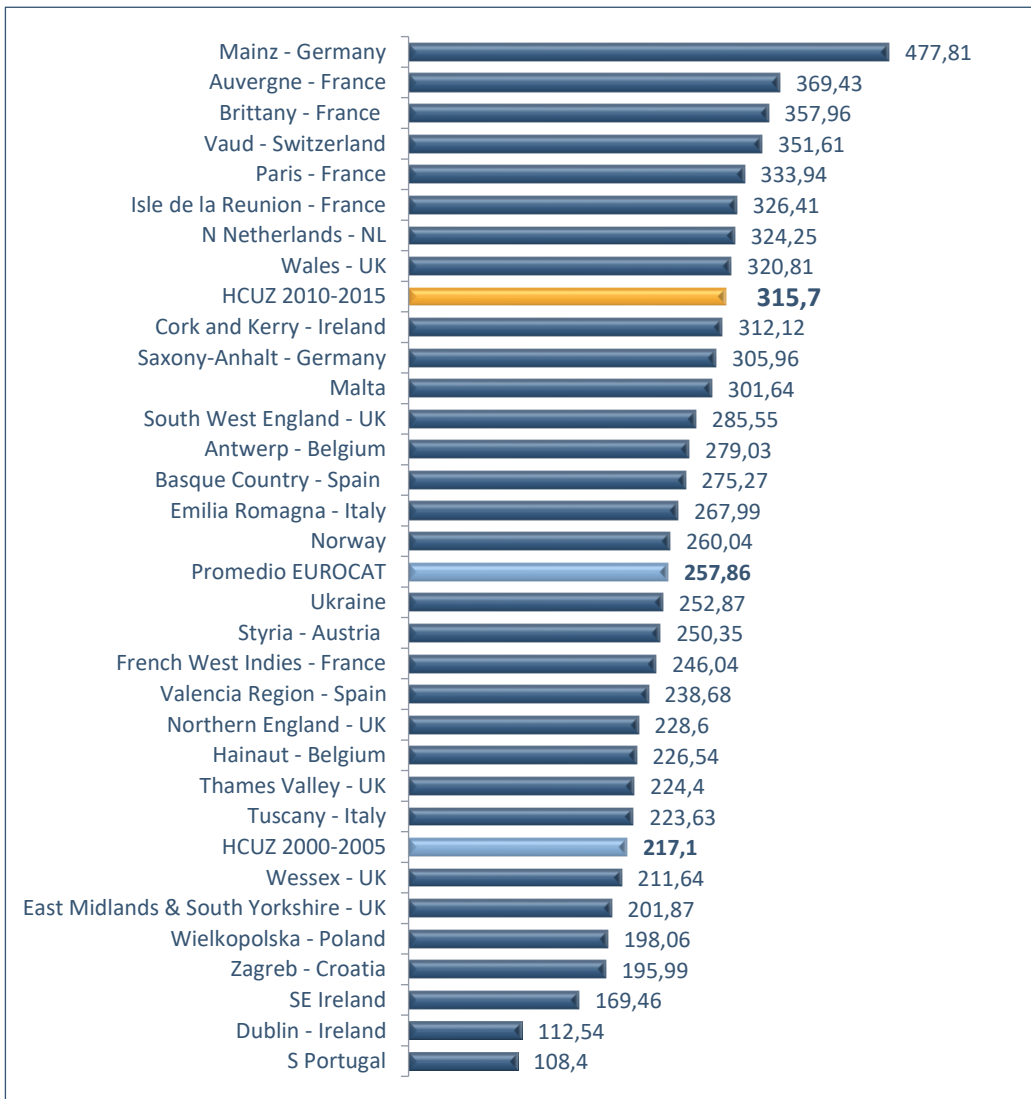


Figura 21. Tasa de fetos con defectos congénitos por cada 10.000 nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs. Regiones participantes en el estudio EUROCAT, promedio EUROCAT, estudio de Zaragoza HCU en 2000-2005 y estudio de Zaragoza HCU en 2010-2015.

Probablemente esta diferencia de resultados indique que nuestro centro ha experimentado una mejoría tanto en las técnicas de diagnóstico prenatal, como en el registro de los defectos congénitos de manera prenatal y postnatal, así como la modificación del enfoque del estudio actual hace que disminuya la pérdida de casos con defecto congénito al nacimiento.

La importancia de un adecuado registro de los defectos congénitos en cada área sanitaria es primordial. Debería llevarse a cabo el registro prenatal de aquellos casos con marcadores ecográficos de alarma y del diagnóstico sospechado y realizarse un control postnatal de todos estos casos, además de registrar los resultados bioquímicos obtenidos, técnicas invasivas realizadas y tratamientos ofertados y seleccionados en cada caso. Igualmente se debe registrar el tipo de finalización de embarazo, se trate de parto, IVE o de derivación a centros de referencia para la atención fetal inmediata postnatal.

El registro neonatal debería de ser igual de completo. La fusión de ambos (obstétrico y neonatal) sería especialmente interesante, pudiendo quedar reflejados también aquellos pacientes sin diagnóstico de sospecha por marcadores de malformación fetal. Con ello podría realizarse el análisis de la importancia de estos falsos negativos en el cribado de diagnóstico prenatal.

Por otra parte, la ausencia de estudios necrópsicos y el acceso a los que sí se realizan tampoco permite completar el listado de defectos congénitos en cada feto muerto, complicando el estudio y probablemente minimizando las tasas de prevalencia.

Un registro más completo permite llevar a cabo un análisis de la eficacia del programa de cribado y con ello poder evaluar posibles fallos en el mismo y poder desarrollar mejoras globales o específicas en determinadas áreas que favorezcan unas mayores tasas de diagnóstico prenatal.

7.2. Diagnóstico prenatal

7.2.1. Análisis de resultados

De los 16.186 embarazos en los seis años a estudio, nacieron 422 recién nacidos con defecto congénito, 194 de los cuales fueron diagnosticados de forma prenatal (45,96%). Todos los pacientes sometidos a IVE (172) y los fetos muertos (25) fueron diagnosticados prenatalmente, ascendiendo el diagnóstico prenatal al 63% de fetos con defecto congénito.

Porcentaje de diagnóstico prenatal

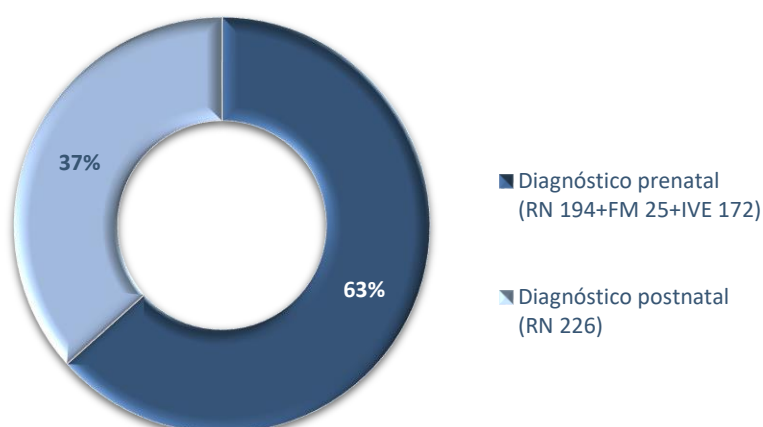


Figura 22. Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas.

Al tener en cuenta únicamente las malformaciones estructurales el porcentaje diagnóstico fue del 58,7%; si se tienen en cuenta también los síndromes genéticos y microdeleciones sin contar con las cromosomopatías (al igual que en EUROCAT), esta cifra asciende al 61%. Este es el dato que ha sido empleado posteriormente para la comparación de ambos estudios.

Al analizar el porcentaje de diagnóstico prenatal de cromosomopatías se obtuvo una tasa del 78,4%, incluyendo los grupos de síndromes genéticos y microdeleciones y

las cromosomopatías. Al calcular individualmente la tasa diagnóstica de cromosomopatía se aumenta el porcentaje de diagnóstico prenatal al 89%, siendo un 82,9% para los fetos con síndrome de Down y un 100% para el resto de cromosomopatías. Si se tiene exclusivamente en cuenta aquellas mujeres sometidas al programa de cribado completo, excluyendo aquellos casos en los que denegó la amniocentesis o embarazos sin controlar, la tasa de diagnóstico prenatal asciende al 96,4%.

A la hora de evaluar las tasas de diagnóstico prenatal es necesario tener en cuenta la variabilidad de sensibilidad y especificidad de cada prueba del cribado. Los exámenes bioquímicos tienen una tasa de detección previamente conocida y su interpretación conjunta con el resto de las pruebas y marcadores (tanto ecográficos como personales) de cada embarazada, edad y otros factores de riesgo dan una tasa de sospecha de defecto congénito. Los análisis citogenéticos tienen una alta especificidad, por lo que son muy útiles para establecer una confirmación tras el diagnóstico de sospecha que se deriva del empleo de los marcadores iniciales.

En cambio, los diagnósticos basados en la ecografía prenatal y otras técnicas de imagen pueden mostrar una amplia variabilidad en cuanto a tasa de detección prenatal, pudiendo influir:

- La estrategia de cribado de defectos congénitos aplicada.
- Equipos de exploración ecográfica.
- Experiencia y cualificación del personal médico.
- Tiempo disponible para la realización de las pruebas.
- Condiciones concretas de cada paciente: ventana ecográfica según pániculo adiposo materno, posición fetal en momento de la exploración, tolerancia de posición de realización de la prueba, etc.

Además, cada uno de los numerosos defectos congénitos existentes conlleva una mayor o menor facilidad para ser detectado prenatalmente, lo que deriva a que se observe una amplia variabilidad diagnóstica entre patologías. En el presente estudio se refiere una tasa del 100% de diagnóstico prenatal para las siguientes patologías: anencefalia, holoprosencefalia, onfalocele, tronco arterial común, ventrículo único, Ebstein, atresia de la válvula pulmonar, hipoplasia de corazón izquierdo, hipoplasia de corazón derecho, malformación adenomatosa quística, estenosis/atresia duodenal, gastrosquisis, agenesia renal bilateral, displasia renal, extrofia vesical, válvulas posteriores en uretra, sexo indeterminado, displasia tanatofórica, acondroplasia, siameses, Patau, Edward, Turner, Klinefelter. Con un diagnóstico de en torno al 50% encontramos ejemplos como catarata congénita, transposición de los grandes vasos o la atresia esofágica. Otras patologías, como la displasia de caderas, no presentan posibilidad de diagnóstico intrauterino, con tasa del 0%.

Por su parte, ciertas anomalías evolucionan durante el embarazo, de forma que pueden hacerse más patentes, pero también regresar, en ocasiones hasta el punto de normalizarse incluso en el momento del nacimiento (como algunos casos de hidronefrosis). Las cromosomopatías, las enfermedades monogénicas y las alteraciones genómicas pueden diagnosticarse desde el mismo momento que se obtiene una muestra de sangre fetal. Las enfermedades monogénicas o deleciones, en su mayor parte, solo pueden detectarse cuando existen antecedentes en progenitores o en hijos previos.

Por su parte, las malformaciones estructurales presentan una variedad diagnóstica muy amplia según el desarrollo embrionario. Algunas son capaces de diagnosticarse desde el primer trimestre, como la anencefalia, mientras que en otras el diagnóstico es complicado hasta el segundo trimestre, como suele ser el caso de las anomalías del sistema digestivo.

En el presente estudio se observa una tasa de diagnóstico prenatal mayor del 80% para las anomalías del sistema nervioso, respiratorio, urinario y musculoesquelético y asciende al 100% en las malformaciones de la pared abdominal y en los defectos teratógenos. Del grupo de las malformaciones más graves cabe destacar la mejora en el diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas graves ascendiendo a un 85% (cabe mencionar que en cifras globales se observa un descenso relativo en torno al 60% debido a la mejora del diagnóstico postnatal temprano de aquellas cardiopatías congénitas de menor trascendencia clínica). Las anomalías en las que se obtuvo un menor diagnóstico prenatal fueron las de los genitales y las malformaciones de oreja, cara y cuello, por sus dificultades inherentes.

7.2.2. Comparativa con otras series

En el estudio europeo (EUROCAT) se describe una tasa de diagnóstico prenatal para malformaciones estructurales (incluyendo síndromes genéticos y deleciones, pero no cromosomopatías) de tan solo un 39,3%, muy inferior al 61% referido en el presente estudio. La tasa de detección de cromosomopatías en Europa fue del 74,6%, frente al 89% descrito en nuestro medio sin diferencias estadísticamente significativas.

Estos resultados pueden explicarse por las diferencias de prevalencia existentes entre distintas regiones o países, pero sobre todo por la heterogeneidad en los protocolos de cribado prenatal. Los recursos materiales y sanitarios son limitados, por lo que deben administrarse de una manera adecuada para poder realizar la mejor asistencia sanitaria durante todo el periodo de gestación, pudiendo con ello variar la eficacia diagnóstica según la calidad asistencial ofertada.

El programa de cribado de anomalías congénitas en nuestra área durante el periodo de estudio constaba de la realización de una historia clínica con antecedentes personales y familiares, cribado bioquímico en el primer y segundo trimestre (AFP, PAPP, β HCG e inhibina-A) y ecografías en semanas 11-13⁺⁶, 18-21⁺⁶, 34-36⁺⁶. A

partir de mayo de 2015, coincidiendo con la última etapa del estudio, el cribado de cromosomopatías se amplía con la detección en sangre materna de ADN fetal para el estudio de cromosomopatías fetales en aquellos casos de riesgo intermedio (1:1000). En el momento en que un marcador del cribado muestra riesgo aumentado de defecto congénito se deriva a la paciente a consulta de alto riesgo, realizándose exploraciones más completas para perfeccionamiento del diagnóstico y valoración del pronóstico. En este momento se pone en marcha un equipo multidisciplinar de obstetras, genetistas, neonatólogos y ocasionalmente cirujanos para la valoración del caso y llevar a cabo un asesoramiento de la manera más precisa a los padres sobre las diferentes opciones terapéuticas.

Se ha de tener en cuenta que el programa de cribado tiene un objetivo principal enfocado al diagnóstico de aquellos defectos congénitos graves. Si se analizan exclusivamente los resultados obtenidos en el estudio actual englobando aquellas patologías graves en las que se podía haber realizado IVE, pero fueron diagnosticadas postnatalmente, el diagnóstico prenatal obtenido es del 89% (contabilizando así mismo aquellos casos de denegación de IVE por decisión materna informada). Se puede afirmar el buen funcionamiento del programa de cribado con unos buenos resultados de diagnóstico prenatal de aquellos defectos congénitos graves.

Al llevar a cabo la comparación de nuestros resultados con los publicados en el estudio previo realizado en nuestro centro entre los años 2000 y 2005 por Bescós⁽⁸⁶⁾, se observa que en la actualidad se diagnostica un mayor número de defectos congénitos prenatalmente; el porcentaje aumenta del 53,3% a un 63% de los casos de defecto congénito. Este aumento puede ser debido a la mejora de las técnicas de diagnóstico prenatal y aplicación de nuevas técnicas bioquímicas para el cribado de malformaciones que se han implantado en la última década, lo que probablemente haya aumentado la sensibilidad diagnóstica. Si únicamente se tiene en cuenta el diagnóstico prenatal de cromosomopatías, se aprecia un incremento desde el 92,96% reportado por Bescós al 96,15% actual, sin diferencias estadísticamente significativas.

Con el objetivo de confirmar si en esta década se han mejorado las técnicas de diagnóstico prenatal siendo esta la causa del aumento de la proporción de diagnóstico prenatal en el HCU, se han seleccionado once malformaciones congénitas graves para las que existe la posibilidad de diagnóstico ecográfico en diferentes proporciones, según se describe en el estudio realizado en el año 2005 por Garne⁽¹⁹⁴⁾. De esta forma, en el estudio de los años 2000-2005 en HCU⁽⁸⁶⁾ se identificaron 32 casos de esta selección de malformaciones sobre 12.158 embarazos, lo que supone una tasa de 2,63 por 10.000 embarazos y un diagnóstico prenatal del 84,38%. El estudio actual lo constituyen 16.186 embarazos donde se identificaron 86 casos de estas malformaciones, obteniendo una prevalencia de 5,3 de cada 10.000 embarazos, duplicándose en 10 años sobre la tasa previa. El porcentaje de diagnóstico prenatal asciende al 86,7%, cifra muy similar a la obtenida en 2000-2005 y que nos debe hacer suponer que las diferencias en la prevalencia probablemente sean debidas a la forma en la que se recogieron los datos. Ha de tenerse en cuenta que se ha asumido como reducción de miembros también las malformaciones por ausencia de falanges, que quizá no queden consideradas como malformaciones mayores en otros estudios.

Malformaciones	HCU 2000-2005		HCU 2010-2015	
	N	% dx prenatal	N	% dx prenatal
Anencefalia	5	100,00%	4	100,00%
Encefalocele	1	100,00%	5	100,00%
Espina bífida	6	100,00%	11	100,00%
Hidrocefalia	2	100,00%	16	81,30%
Transp. grandes vasos	3	33,30%	8	50,00%
Hipoplasia cavidades izquierdas	3	100,00%	11	100,00%
Reducción de miembros	3	66,67%	11	33,00%
Agenesia renal bilateral	0	-	6	100,00%
Hernia diafragmática	3	100,00%	6	83,30%
Onfalocele	3	75,00%	4	100,00%
Gastrosquisis	1	50,00%	4	100,00%
Total	27	84,38%	86	86,17%

Tabla 91. Diagnóstico prenatal en estudio HCU 2000-2005 y estudio actual HCU 2010-2015.

El objetivo del diagnóstico prenatal es la identificación de los posibles defectos congénitos de la manera más precoz para poder proporcionar una información ajustada a los padres y así poder decidir la conducta a seguir. Las diferentes opciones tras el diagnóstico prenatal de defecto congénito pueden ser muy diferentes según el tipo de patología: control y seguimiento, realización de pruebas invasivas, tratamiento intraútero, programación del parto en las condiciones más adecuadas o interrupción del embarazo. Actualmente la ley establece como punto de corte la semana 22 de gestación para poder realizar interrupción de embarazo cuando existe riesgo de anomalías congénitas graves, por lo que el objetivo es que antes de dicha fecha pueda contarse con un diagnóstico prenatal. Aquellos casos diagnosticados con posterioridad son derivados a un comité clínico para valoración individualizada de la posibilidad de intervención voluntaria del embarazo en caso de enfermedades fetales letales o extremadamente graves e inviábiles.

7.3. Interrupciones voluntarias del embarazo

7.3.1. Análisis de resultados

El número de fetos sometidos a IVE ascendió a 172 de 16.186 embarazos registrados (1,06% de los embarazos). Teniendo en cuenta únicamente aquellos fetos afectados de defecto congénito, la tasa de IVE se eleva al 27,7% de los mismos. Si se analizan exclusivamente aquellos casos diagnosticados prenatalmente (194 recién nacidos con diagnóstico prenatal) la cifra asciende al 44%. Es decir, en nuestro medio, el 44% de los casos de defecto congénito diagnosticado intraútero fue sometido a interrupción voluntaria del embarazo.

Distribución de fetos con defecto congénito

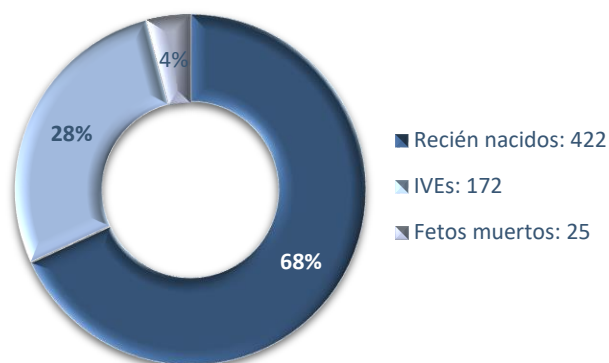


Figura 23. Distribución de la evaluación fetal en los embarazos con defecto congénito: recién nacidos con malformación, IVEs y feto muerto por presentar anomalía congénita.

Distribución de fetos con defecto congénito y diagnóstico prenatal

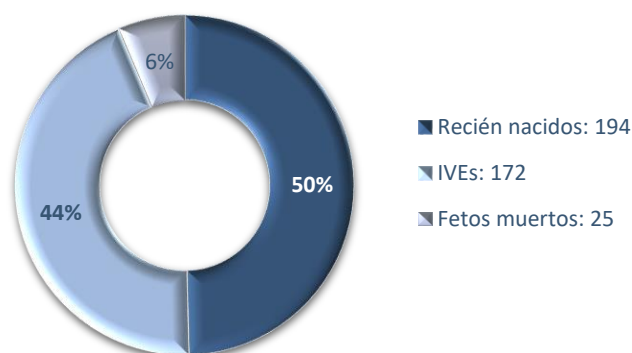


Figura 24. Distribución de finalización de embarazo en fetos con defecto congénito y diagnóstico prenatal.

De los 172 casos sometidos a IVE, 80 (46,5%) se trataron de malformaciones estructurales y 92 (53,5%) fueron afectos de cromosopatías, microdeleciones y síndromes genéticos. La prevalencia de IVE en fetos afectos de defecto congénito fue de 106,26 de cada 10.000 embarazos, con la siguiente distribución: prevalencia en malformaciones estructurales de 49,42 de cada 10.000 embarazos y en cromosopatías, microdeleciones y síndromes genéticos de 56,84 de cada 10.000 embarazos.

Es importante recordar que la vigente *Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria de embarazo*, establece la opción a interrupción de embarazo antes de las veintidós semanas de gestación siempre que exista riesgo de graves anomalías en el feto o en cualquier momento si las anomalías fetales son incompatibles con la vida y así consta en un dictamen emitido con anterioridad por un médico especialista, distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico.

7.3.2. Comparativa con otras series

En la tabla 92 quedan reflejados el total de IVEs, el porcentaje que suponen respecto al total de defectos congénitos, la tasa de prevalencia de IVE por cada 10.000 embarazos, así como la prevalencia de defectos congénitos por cada 10.000 embarazos. Los datos se distribuyen por regiones y países participantes en el estudio EUROCAT, habiéndose añadido los resultados obtenidos en el estudio del HCU de 2000-2005 y los del actual estudio de 2010-2015.

La decisión de los progenitores de someter a un feto a una interrupción voluntaria del embarazo es complicada y personal y viene determinada por diversos factores que favorecen la variabilidad de los datos plasmados en la tabla 92 como son las creencias religiosas, la legalidad vigente en cada país o la información recibida por parte de los profesionales.

A pesar de ello, es factible pensar que las regiones o países con una mayor prevalencia de defectos congénitos publicados pueden presentar una mayor tasa de IVEs. El porcentaje de fetos sometidos a IVE de entre el total de defectos congénitos en nuestra población fue del 27,7%, mientras que la media europea referida por EUROCAT se estimó en un 18,75%.

Región	Total N	IVE N	DC N	IVE/DC %	IVE/Total Tasa x 10.000	Total DC Tasa x 10.000
Styria, Austria	51.848	224	1.298	17,26	43,20	250,35
Antwerp, Belgium	126.942	413	3.542	11,66	32,53	279,03
Hainaut, Belgium	72.836	338	1.650	20,48	46,41	226,54
Zagreb, Croatia	38.319	77	751	10,25	20,09	195,99
Auvergne, France	67.509	493	2.494	19,77	73,03	369,43
Brittany - France	179.180	1.374	6.414	21,42	76,68	357,96
French West Indies, France	57.877	386	1.424	27,11	66,69	246,04
Isle de la Reunion, France	86.027	575	2.808	20,48	66,84	326,41
Paris, France	156.315	1.628	5.220	31,19	104,15	333,94
Mainz, Germany	16.136	100	771	12,97	61,97	477,81
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	370	3.142	11,78	36,03	305,96
Cork and Kerry, Ireland	58.856	86	1.837	4,68	14,61	312,12
Dublin, Ireland	83.349	0	938	0,00	0,00	112,54
SE, Ireland	37.294	11	632	1,74	2,95	169,46
Emilia Romagna, Italy	232.811	928	6.239	14,87	39,86	267,99
Tuscany, Italy	174.707	923	3.907	23,62	52,83	223,63
Malta	25.660	0	774	0,00	0,00	301,64
N Netherlands, NL	98.627	449	3.198	14,04	45,53	324,25
Norway	366.287	1.458	9.525	15,31	39,80	260,04
Wielkopolska, Poland	227.862	-	4.513	-	-	198,06
S Portugal	107.748	257	1.168	22,00	23,85	108,40
Basque Country, Spain	101.756	896	2.801	31,99	88,05	275,27
Valencia Region, Spain	281.044	1.447	6.708	21,57	51,49	238,68
Vaud, Switzerland	49.600	383	1.744	21,96	77,22	351,61
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	1.044	4.603	22,68	45,79	201,87
Northern England, UK	198.385	1.109	4.535	24,45	55,90	228,60
South West England, UK	304.848	1.800	8.705	20,68	59,05	285,55
Thames Valley, UK	182.846	1.032	4.103	25,15	56,44	224,40
Wales, UK	208.382	1.066	6.685	15,95	51,16	320,81
Wessex, UK	185.129	1.260	3.918	32,16	68,06	211,64
Ukraine	187.134	649	4.732	13,72	34,68	252,87
Total EUROCAT	4.296.029	20.776	11.0779	18,75	48,36	257,86
HCU 2000-2005	15.951	87	264	32,95	71,56	217,14
HCU 2010-2015	16.186	172	619	27,70	106,26	315,70

Tabla. 92. Prevalencia (tasa por 10.000) de fetos con defectos congénitos e IVE derivada del diagnóstico prenatal en el periodo de 2010-2015 en las regiones europeas del estudio EUROCAT, en el estudio del HCU años 2000-2005 y en el estudio actual 2010-2015. Se presenta porcentaje de diagnósticos prenatales seguidos de IVE y tasa de IVE por cada 10.000.

En aquellas regiones con una elevada tasa de prevalencia de defectos congénitos se describe a su vez una alta tasa de IVEs. Analizando el global de estas regiones, se obtiene un porcentaje de IVEs sobre los defectos congénitos diagnosticados de

aproximadamente el 20%, con una tasa de IVE de 70-80 cada 10.000 fetos, lo que supera claramente el promedio obtenido a nivel europeo de 48 fetos de cada 10.000 embarazos. La mayor tasa de IVE se observa en el presente estudio (106,26 de cada 10.000), seguido del registro de París (Francia) con 104 fetos sometidos a IVE por cada 10.000 embarazos, con un porcentaje sobre defectos congénitos del 32%, siendo este más elevado si se compara con la media obtenida. Por lo contrario, destacan los valores de las regiones de Mainz (Alemania) y Países Bajos, en los que el porcentaje de IVEs disminuye en torno al 15%, presentando la tasa total de IVEs sobre la población más baja (50-60 fetos de cada 10.000 embarazos).

Si se analizan aquellas regiones con menor prevalencia de defectos congénitos comunicada, llaman la atención los valores de las regiones de Polonia y Croacia donde la tasa de IVE es de 20-25 fetos de cada 10.000 embarazos, con unas cifras de IVE sobre defecto congénito del 10-20%. Los datos del Reino Unido son los más dispersos con valores entre regiones que varían entre el 15 y el 32%, con prevalencias oscilantes de 50 a 60 IVEs de cada 10.000 embarazos. Se observa que en regiones de menor prevalencia parece apreciarse una mayor heterogeneidad en los resultados. Esto puede deberse a la existencia de diferencias en la estrategia diagnóstica prenatal aplicada o, más probable, a una obtención y recogida de datos menos precisa en estas regiones.

Las bajas tasas de IVE en Irlanda y Malta son debidas, muy probablemente, a una legislación más estricta sobre el aborto. Hoy por hoy, Malta es el único país de la Unión Europea donde la interrupción del embarazo por causas médicas está prohibida, mientras que en Irlanda únicamente se permite la IVE hasta la semana 12 de gestación y en caso de que exista un riesgo para la madre o malformación fetal grave. La prevalencia registrada por Malta fue de 301,64 fetos de cada 10.000 embarazos, dato muy similar a los resultados europeos sin diferencias estadísticamente significativas con respecto al estudio actual.

Por su parte, los datos publicados en España presentan unas amplias diferencias que solo se pueden justificar por la variabilidad en el registro de los datos en los diferentes centros. Los datos publicados en el País Vasco y Valencia tienen resultados dispares con porcentajes de IVE por defecto congénito del 31% y 21% y tasas de IVE por cada 10.000 embarazos de 88 y 52 fetos, respectivamente. La inferioridad en los resultados recogidos en Valencia debe de suponer un infradiagnóstico derivado de las diferencias a nivel de la recogida de los datos. Los resultados obtenidos en el País Vasco son muy similares a los obtenidos en el presente estudio.

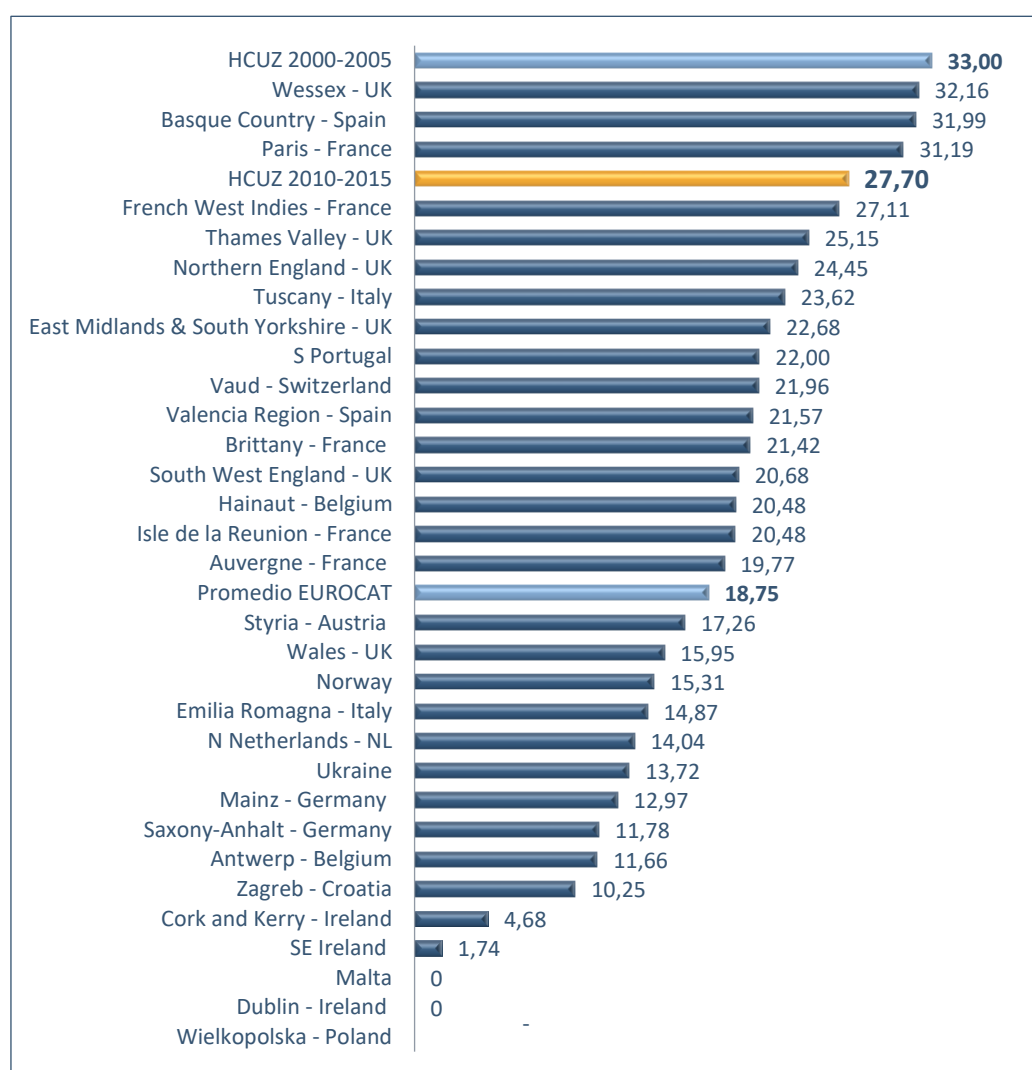


Figura 25. Porcentaje de IVEs del total de fetos con defectos congénitos (nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs) en regiones participantes en EUROCAT, estudio de HCU 2000-2005 y 2010-2015.

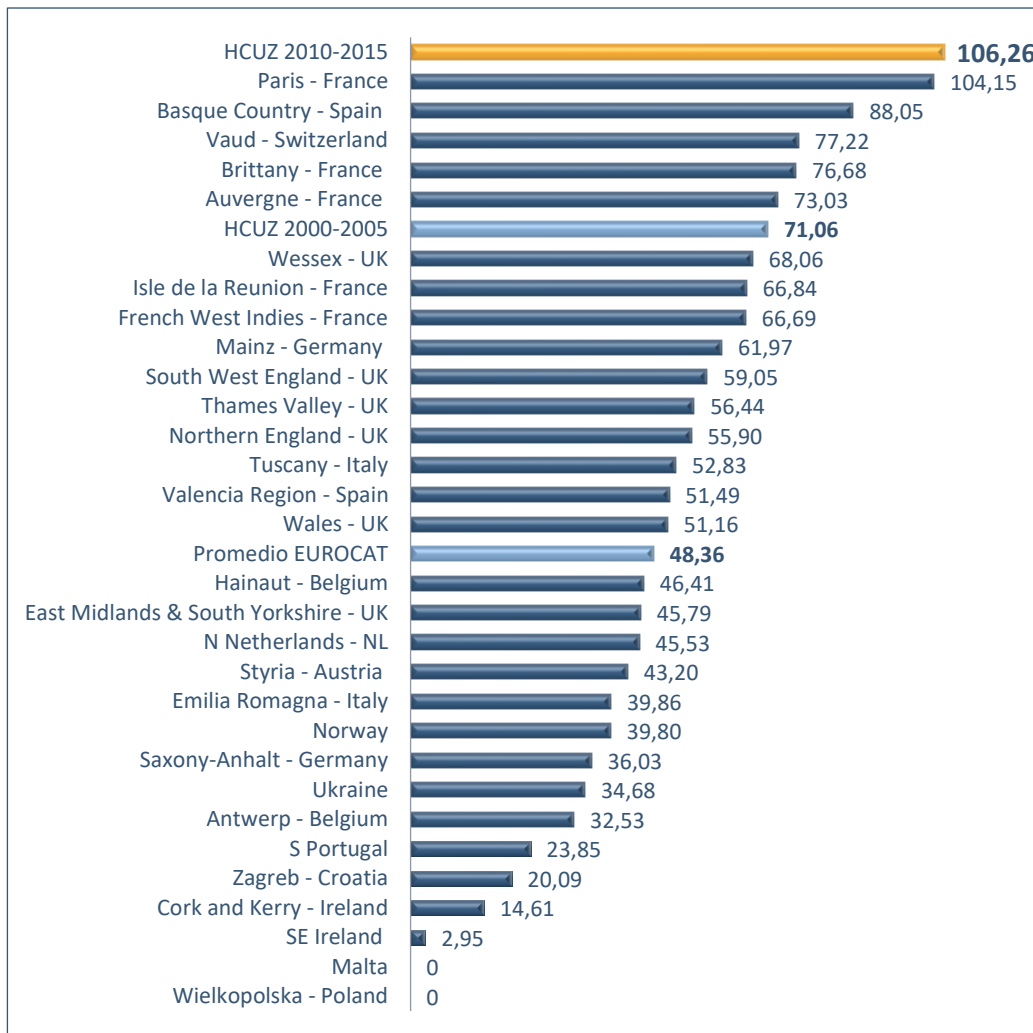


Figura 26. Tasa de IVEs por defecto congénito tras diagnóstico prenatal por cada 10.000 nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs en las regiones participantes en el estudio EUROCAT, promedio EUROCAT en 2010-2015, HCU en 2000-2005 y estudio actual en HCU en 2010-2015.

Es razonable pensar que una mayor tasa de diagnóstico prenatal supone una mayor tasa de interrupciones voluntarias del embarazo. En la figura 26 se representa la tasa de IVEs por defecto congénito tras diagnóstico prenatal por cada 10.000 embarazos. Las regiones con menor prevalencia registrada presentan igualmente una tasa de IVE sobre los embarazos inferior al promedio publicado. Esto supone que existe unas diferencias de hasta cinco veces al comparar las regiones con mayores y menores tasas

de prevalencia. Estas diferencias son estadísticamente significativas y probablemente reflejen una menor tasa de diagnóstico prenatal de defectos congénitos graves antes de la semana 24 de gestación en aquellas regiones en las que la proporción de IVEs es menor.

En el presente estudio el 27,7% del total de los fetos con defecto congénito fue sometido a IVE para terminación de su embarazo, frente al 31,73% que se presentó en el estudio llevado a cabo en la misma área sanitaria entre 2000 y 2005⁽⁸⁶⁾; se debe tener en cuenta que en el estudio actual se han incluido un mayor número de defectos neonatales que no se constataron en el estudio previo. Estos porcentajes resultan muy similares, sin existir diferencias significativas. Quizá cabría haber esperado un ligero incremento de las IVEs debido a la mayor tasa de diagnóstico prenatal de anomalías, pero probablemente esta mejoría en el diagnóstico no se encuentre vinculada a las malformaciones mayores con peor pronóstico y por ello más proclives a interrupción del embarazo, sino a aquellas que tienen menor repercusión funcional y orgánica. Los avances en las técnicas diagnósticas han hecho posible la identificación de un mayor número de malformaciones, aumentando el número de defectos congénitos comunicados y por ello disminuyendo ligeramente el porcentaje de interrupciones del embarazo.

Si se tiene en cuenta exclusivamente los casos de IVE que habían sido diagnosticados prenatalmente, las diferencias se tornan más evidentes. En el periodo 2010-2015 se interrumpió el embarazo en el 44% de los casos diagnosticados prenatalmente de defecto congénito, mientras que en el periodo 2000-2005 esta cifra era del 76%. No se encuentra una justificación clara para esta disminución porcentual de los casos de IVEs. Es posible que en la actualidad se diagnostiquen más malformaciones que supongan una menor repercusión para el feto y se decida continuar con el embarazo, o que se proporcione una información a los progenitores más detallada de las implicaciones reales de la patología diagnosticada. Así mismo, tal y como se ha mencionado previamente, el estudio actual tiene un enfoque más pediátrico con un

registro más exhaustivo de los casos con diagnóstico postnatal aumentando la prevalencia total de defecto congénito estando vinculado a aquellos defectos congénitos mayores con menor gravedad clínica.

7.4. Análisis de resultados de prevalencia por grupos de defecto congénito y comparación con otras series

Grupo de defecto congénito	N	Tasa x 10000 HCU 2010-2015			Tasa x 10000 HCU 2000-2005	Tasa x 10000 EUROCAT 2010-2015
		Tasa	LI IC 95%	LS IC 95%		
Sistema nervioso	45	27,80	20,28	37,20	18,10	26,11
Ojos	3	1,85	0,35	5,45	0,00	3,91
Oreja, cara, cuello	0	0,00	0,00	0,00	2,47	1,90
Cardiopatías	121	74,76	62,04	89,32	69,09	78,17
Respiratorio	6	3,71	1,34	8,09	0,822	4,14
Orofacial	19	11,74	7,06	18,33	10,69	14,29
Digestivas	14	8,65	4,72	14,52	13,98	17,67
Defecto pared abdominal	6	3,71	1,34	8,09	5,76	6,49
Urinario	66	40,78	31,54	51,87	44,41	34,46
Genitales	28	17,30	11,49	25,00	7,40	22,29
Extremidades	60	37,07	28,29	47,71	46,06	43,76
Musculoesqueléticas	8	4,94	2,12	9,75	1,65	5,29
Otras malformaciones	8	4,94	2,12	9,75	7,40	2,55
Teratogénicos con malformación	5	3,09	0,98	7,23	0,00	1,53
Sd. genéticos y microdelecciones	19	11,70	7,06	18,33	3,29	6,65
Cromosomopatías	103	63,64	51,95	77,17	47,65	41,90
Total	511	315,70	288,94	344,29	278,80	257,86

Tabla 93. Tasa total de fetos con defectos congénitos por 10.000 y su intervalo de confianza al 95% en estudio de Zaragoza años 2010-2015, EUROCAT y estudio en HCU de 2000-2005. En estudio actual solo quedan consideradas las anomalías de primer diagnóstico y se eliminan “otras anomalías de cada subgrupo”.

La tabla 93 y la figura 27 muestran las tasas y sus intervalos de confianza de cada uno de los grupos de fetos con defectos congénitos. Únicamente se tienen en cuenta los primeros diagnósticos y se rechazan las anomalías de cada subgrupo catalogadas como “otras anomalías congénitas”. La baja prevalencia de algún grupo hace que el rango del intervalo de confianza sea relativamente amplio.

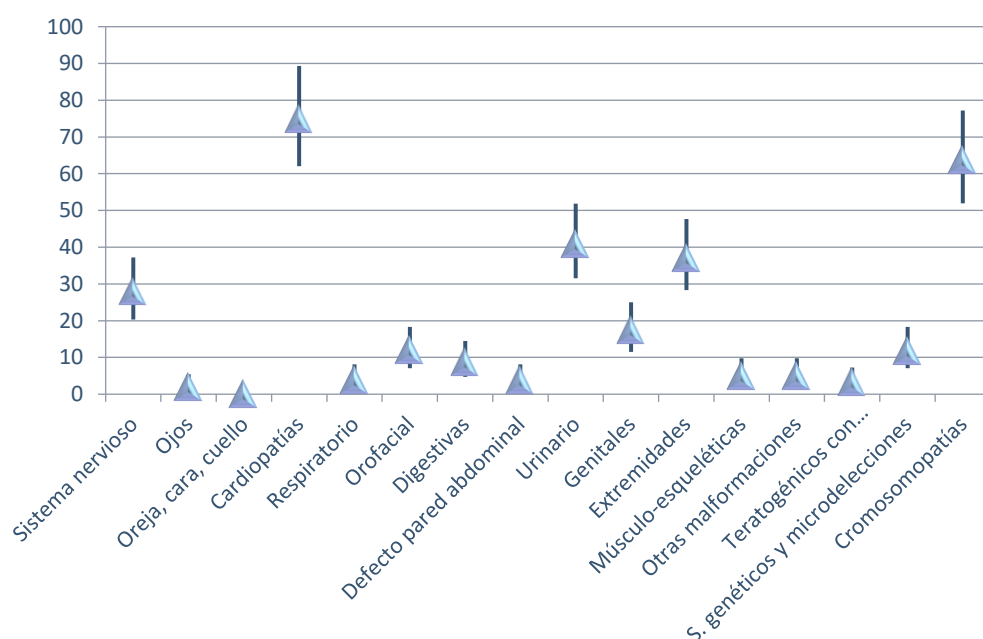


Figura 27. Representación gráfica de tasa de fetos con defectos congénitos por 10.000 en cada grupo con intervalo de confianza al 95% en el estudio del HCU Zaragoza 2010-2015.

En la figura 28 se puede observar la distribución de cada uno de los grupos en los tres estudios a comparar. La distribución es uniforme en los grupos de extremidades, sistema urinario, defectos de la pared abdominal, orofacial y cardiopatía. Los resultados referentes a malformaciones del sistema nervioso y aparato respiratorio son similares a lo publicado en Europa en el mismo periodo a estudio, siendo considerablemente mayores que lo publicado en la misma área sanitaria en años anteriores. Las diferencias más llamativas se observan en las cromosomopatías y síndromes genéticos y microdelecciones, donde existe una mayor prevalencia en el

estudio actual que en el previo en la misma población y lo publicado en Europa en el mismo periodo. Posteriormente se analizará la significación estadística de estos resultados.

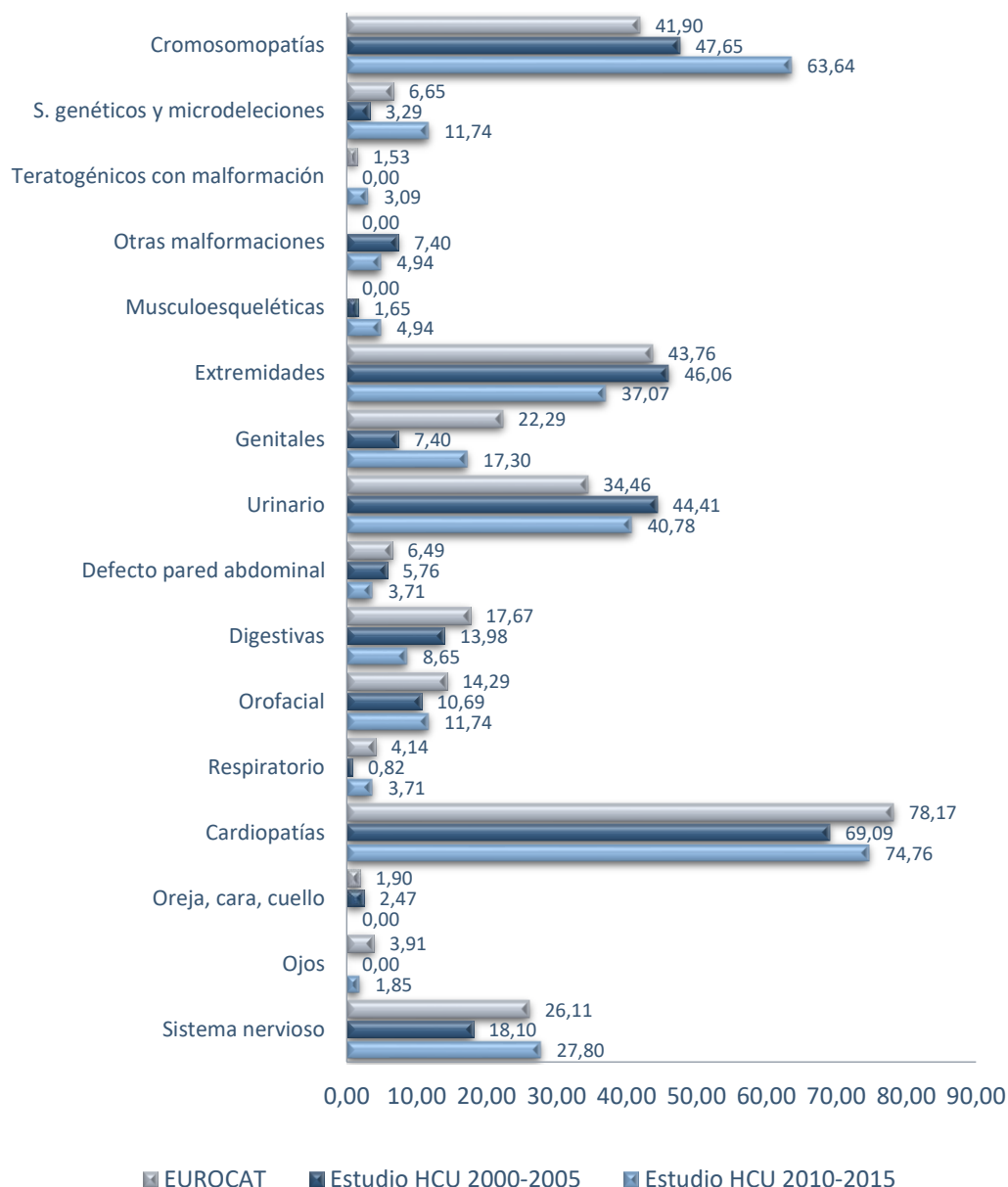


Figura 28. Representación gráfica de las tasas por cada 10.000 embarazos de cada uno de los grupos de defectos congénitos en el estudio de Zaragoza 2010-2015, 2000-2005 y EUROCAT 2010-2015.

7.4.1. Malformaciones estructurales

Las malformaciones estructurales son defectos congénitos que engloban una gran diversidad de patologías con diferentes grados de repercusión clínica y evolución.

Los mayores recursos sanitarios se encuentren orientados hacia el diagnóstico de aquellas malformaciones que supongan una mayor repercusión funcional y estética a expensas de otras que, a pesar de ser consideradas también mayores, conllevan una menor importancia clínica. De esta forma, cuando posteriormente se refleje el análisis realizado del rendimiento diagnóstico de cada grupo de malformaciones se evaluará la posibilidad del diagnóstico prenatal, así como la trascendencia de los falsos negativos en cada caso.

Se exponen los resultados obtenidos en el presente estudio y se realiza así mismo una comparación con los resultados obtenidos por grupos de malformación tanto con el registro europeo (EUROCAT) como con los resultados del estudio ECEMC en aquellas malformaciones más importantes y con mayor prevalencia de cada grupo. De esta forma es posible analizar y comparar nuestros resultados con el resto de las comunidades autónomas españolas, eliminando el sesgo que existe en la comparación con otros países que se rigen por legislaciones diferentes. Para ello se ha tenido en cuenta cada malformación contabilizada individualmente (se presente o no), asociada a otras, tal y como queda registrado en el estudio ECEMC.

La prevalencia de fetos con malformaciones estructurales en el presente estudio es de 240,33 x 10.000 embarazos. Se han descartado las consideradas “otras malformaciones de cada subgrupo”, así como aquellas que no fueron definidas como primer diagnóstico, para así poder llevar a cabo la comparación con el estudio EUROCAT (prevalencia de 257,86 de cada 10.000 embarazos) y con el estudio publicado previamente en nuestra área por Bescós⁽⁸⁶⁾, en el que la prevalencia fue de 231,1 de cada 10.000 embarazos.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	973	9	95	1.077	207,72	5,12	<0,05
Antwerp, Belgium	126.942	2.673	27	161	2.861	225,38	0,99	N.S.
Hainaut, Belgium	72.836	1.167	13	130	1.310	179,86	20,33	<0,001
Zagreb, Croatia	38.319	609	12	45	666	173,80	25,47	<0,001
Auvergne, France	67.509	1.847	28	200	2.075	307,37	14,62	<0,001
Brittany - France	179.180	4.703	42	633	5.378	300,15	11,92	<0,001
French West Indies, France	57.877	823	31	164	1.018	175,89	23,61	<0,001
Isle de la Reunion, France	86.027	1.966	46	312	2.324	270,15	3,29	N.S.
Paris, France	156.315	3.253	56	594	3.903	249,69	0,35	N.S.
Mainz, Germany	16.136	585	17	40	642	397,87	62,38	<0,001
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	2.575	32	159	2.766	269,34	3,12	N.S.
Cork and Kerry, Ireland	58.856	1.371	21	29	1.421	241,44	0,01	N.S.
Dublin, Ireland	83.349	606	44	0	650	77,99	337,92	<0,001
SE, Ireland	37.294	426	18	9	453	121,47	116,31	<0,001
Emilia Romagna, Italy	232.811	4.789	18	378	5.185	222,71	1,39	N.S.
Tuscany, Italy	174.707	2.707	31	373	3.111	178,07	21,77	<0,001
Malta	25.660	661	15	0	676	263,45	2,03	N.S.
N Netherlands, NL	98.627	2.425	29	212	2.666	270,31	3,33	N.S.
Norway	366.287	7.306	80	764	8.150	222,50	1,43	N.S.
Wielkopolska, Poland	227.862	4.076	5	-	4.081	179,10	20,93	<0,001
S Portugal	107.748	803	11	112	926	85,94	277,36	<0,001
Basque Country, Spain	101.756	1.792	6	359	2.157	211,98	3,79	N.S.
Valencia Region, Spain	281.044	4.802	59	670	5.531	196,80	9,63	<0,01
Vaud, Switzerland	49.600	1.182	17	134	1.333	268,75	3,01	N.S.
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	3.008	88	543	3.639	159,59	40,85	<0,001
Northern England, UK	198.385	2.763	74	530	3.367	169,72	29,38	<0,001
South West England, UK	304.848	5.729	138	828	6.695	219,62	1,95	N.S.
Thames Valley, UK	182.846	2.578	64	436	3.078	168,34	30,79	<0,001
Wales, UK	208.382	4.858	81	578	5.517	264,75	2,25	N.S.
Wessex, UK	185.129	2.022	76	537	2.635	142,33	67,48	<0,001
Ukraine	187.134	3.620	96	545	4.261	227,70	0,70	N.S.
Total EUROCAT	4.296.029	78.698	1.284	9.570	89.552	208,45	4,88	<0,05
HCU 2000-2005	15.951				281	231,13	0,37	N.S.
HCU 2010-2015	16.186	329	12	75	416	240,33		

Tabla 94. Número, prevalencia (tasa por cada 10.000 nacidos vivos, feto muerto e IVEs) y comparación estadística de prevalencias del total de fetos con malformaciones estructurales en todas las regiones europeas participantes en el estudio EUROCAT en 2010-2015, estudio de HCU de 2000-2005 y estudio actual de HCU de 2010-2015.

En la tabla 94 y figura 29 se muestra la prevalencia total de malformaciones estructurales en las diferentes regiones del estudio EUROCAT. Se obtienen resultados sin diferencias estadísticamente significativas a la presente serie en las regiones de: Antwerp (Bélgica), Isla de la Reunión y París (Francia), Saxony-Anhalt

(Alemania), Cork y Kerry (Irlanda), Romagna (Italia), Malta, Países Bajos, Noruega, Suiza, Sudeste de Inglaterra y Gales (Reino Unido), Ucrania y País Vasco (España), además de con el estudio realizado en la misma Área Sanitaria durante los años 2000-2005.

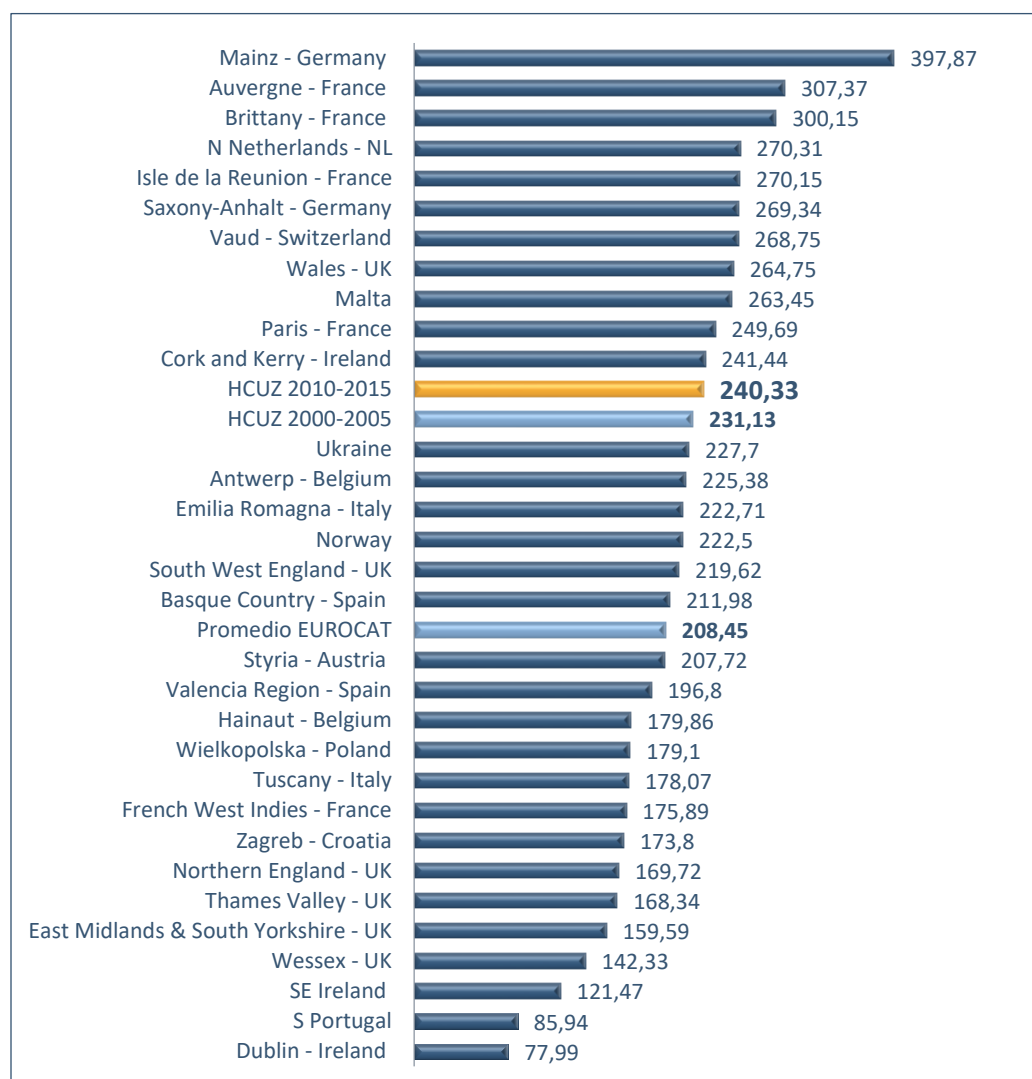


Figura 29. Prevalencia de fetos con malformaciones estructurales por cada 10.000 embarazos de regiones participantes en estudio EUROCAT, promedio EUROCAT en años 2010-2015, estudio realizado en HCU 2000-2005 y estudio actual de HCU 2010-2015.

A continuación, se analizan los resultados obtenidos en cada uno de los grupos de las malformaciones estructurales, así como su comparación con el estudio EUROCAT, con el estudio previo en la misma área sanitaria en los años 2000-2005 y con ECEMC de aquellas malformaciones con mayor prevalencia. Como se ha explicado previamente las tablas que se adjuntan son las utilizadas para la comparación con EUROCAT, quedando cada malformación cuantificada individualmente y habiéndose retirado “otras anomalías” de cada grupo y con prevalencia grupal para la que se contabiliza únicamente aquella malformación considerada como primer diagnóstico.

- **Sistema nervioso central**

La prevalencia total de malformación del sistema nervioso central a nivel global fue de 50 de cada 10.000 embarazos, siendo el cuarto grupo en frecuencia después de las cardiopatías congénitas, las cromosomopatías y las malformaciones del sistema urinario.

En la figura 30 se muestra la distribución de los resultados obtenidos de malformaciones del SNC. Se observa como queda repartido de manera muy similar el porcentaje de IVEs y de recién nacidos con malformaciones del SNC, en torno al 45%. El diagnóstico prenatal ascendió hasta un 80,2%, por lo que muchos de los progenitores con fetos diagnosticados de malformación del SNC decidieron continuar el embarazo; el alto porcentaje de malformación entre recién nacidos no se debió a un fallo en el diagnóstico prenatal.

Distribución de malformaciones del SN

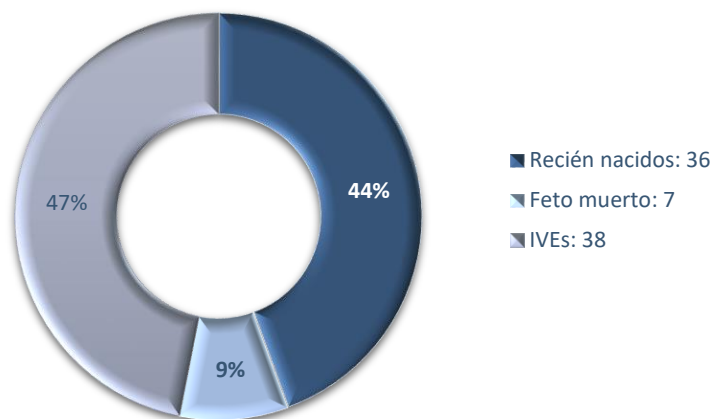


Figura 30. Distribución de malformaciones del SN en estudio HCU 2010 a 2015: recién nacido, feto muerto o IVEs.

La mayoría de los fetos afectados con estas malformaciones fueron las englobadas en “otras malformaciones del SNC”, donde una gran parte fueron agenesias parciales del cuerpo calloso o quistes en diferentes localizaciones del SNC, patologías con elevada variabilidad clínica en las que el asesoramiento genético resulta muy complicado por la dificultad para realizar predicciones clínicas precisas.

Con respecto a las anomalías graves (anencefalia y encefalocele) se obtuvo un diagnóstico prenatal en el 100% de los casos, siendo el 92,3% para la espina bífida (un caso sin diagnóstico prenatal con espina bífida oculta) y el 81,3% para la hidrocefalia. Se debe tener en cuenta que algunos casos de hidrocefalia pueden desarrollarse tardíamente, especialmente cuando no se asocian a otras malformaciones graves del sistema nervioso central ⁽¹⁹⁵⁾.

Todos los centros deben aspirar a presentar porcentajes de diagnóstico prenatal de malformaciones graves del SNC similares o mejores a los aquí descritos. Las mayores limitaciones para estos objetivos son: la integración de la gestante al programa de cribado de manera precoz y los problemas derivados de una inadecuada exploración, como puede ser por la posición fetal o una mala ventana ecográfica para visualización

fetal por aumento del grosor de pared abdominal materna. En estos últimos casos se debe advertir a la gestante de las limitaciones ecográficas para un óptimo diagnóstico.

Al comparar con EUROCAT las tasas de diagnóstico prenatal de anomalías del SN, se observan resultados similares en el presente estudio, sin diferencias estadísticamente significativas, con tasas para la espina bífida de 92,3% vs 89,1%; para hidrocefalia de 81,3% vs 80,2%; o de anencefalia del 100% vs 98,8% en Europa.

En la tabla 95 y figura 31 se muestra la comparación estadística de los resultados de prevalencias de anomalías del SN de las regiones europeas durante el mismo periodo de tiempo. La prevalencia de malformaciones del SN de nuestro estudio queda calculada utilizando únicamente aquellas malformaciones consideradas primer diagnóstico y excluyéndose “otras malformaciones del SNC”. Con ello la prevalencia desciende a 27,80 casos de cada 10.000 embarazos, siendo esta cifra discretamente superior (sin diferencias estadísticamente significativas) a lo publicado en Europa, con prevalencia de 26,11 casos de cada 10.000 embarazos. Al compararlo con el resto de los países que realizan registro en EUROCAT no se observan diferencias estadísticamente significativas en cifras de prevalencia con las regiones de Austria, Antwerp (Bélgica), regiones de Francia incluyendo París, regiones de Alemania, Países Bajos, regiones o países de Reino Unido, Ucrania, País Vasco y Valencia.

Llama la atención el aumento en la prevalencia de malformaciones del SNC con respecto al estudio del HCU de los años 2000-2005: de 18,1 de cada 10.000 embarazos entonces al 27,80 de cada 10.000 del estudio actual con diferencias probablemente significativas ($p < 0,05$). Las únicas justificaciones que podemos encontrar a este aumento de prevalencia son la heterogeneidad en la recogida de datos o la variabilidad que puede venir dada por tamaños muestrales relativamente pequeños.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	57	1	50	108	20,83	2,33	N.S.
Antwerp, Belgium	126.942	203	6	75	284	22,37	1,32	N.S.
Hainaut, Belgium	72.836	61	4	66	131	17,99	5,35	<0,05
Zagreb, Croatia	38.319	15	2	18	35	9,13	38,18	<0,001
Auvergne, France	67.509	142	7	100	249	36,88	2,24	N.S.
Brittany - France	179.180	135	6	355	496	27,68	0,00	N.S.
French West Indies, France	57.877	71	11	83	165	28,51	0,02	N.S.
Isle de la Reunion, France	86.027	144	15	224	383	44,52	6,28	<0,05
Paris, France	156.315	211	10	288	509	32,56	0,70	N.S.
Mainz, Germany	16.136	16	4	19	39	24,17	0,55	N.S.
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	183	11	80	274	26,68	0,05	N.S.
Cork and Kerry, Ireland	58.856	68	15	21	104	17,67	5,81	<0,05
Dublin, Ireland	83.349	61	13	0	74	8,88	40,31	<0,001
SE, Ireland	37.294	53	8	9	70	18,77	4,34	<0,05
Emilia Romagna, Italy	232.811	252	6	176	434	18,64	4,50	<0,05
Tuscany, Italy	174.707	99	6	150	255	14,60	11,93	<0,001
Malta	25.660	40	4	0	44	17,15	6,61	<0,05
N Netherlands, NL	98.627	107	6	101	214	21,70	1,71	N.S.
Norway	366.287	221	9	335	565	15,43	9,92	<0,01
Wielkopolska, Poland	227.862	290	2	-	292	12,81	17,54	<0,001
S Portugal	107.748	35	3	59	97	9,00	39,27	<0,001
Basque Country, Spain	101.756	83	3	171	257	25,26	0,26	N.S.
Valencia Region, Spain	281.044	376	15	278	669	23,80	0,67	N.S.
Vaud, Switzerland	49.600	62	4	55	121	24,40	0,47	N.S.
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	202	20	266	488	21,40	1,91	N.S.
Northern England, UK	198.385	148	20	278	446	22,48	1,26	N.S.
South West England, UK	304.848	352	23	402	777	25,49	0,21	N.S.
Thames Valley, UK	182.846	146	17	224	387	21,17	2,08	N.S.
Wales, UK	208.382	245	12	300	557	26,73	0,04	N.S.
Wessex, UK	185.129	93	14	265	372	20,09	2,96	N.S.
Ukraine	187.134	317	39	316	672	35,91	1,83	N.S.
Total EUROCAT	4.296.029	5.178	392	5.646	11.216	26,11	0,11	N.S.
HCU 2000-2005	15.951				22	18,1	5,20	<0,05
HCU 2010-2015	16.186	13	4	28	45	27,80		

Tabla 95. Prevalencia y comparación estadística con el estudio actual de malformaciones del SNC en las diferentes regiones del estudio EUROCAT y en el estudio del HCU en años 2000-2005.

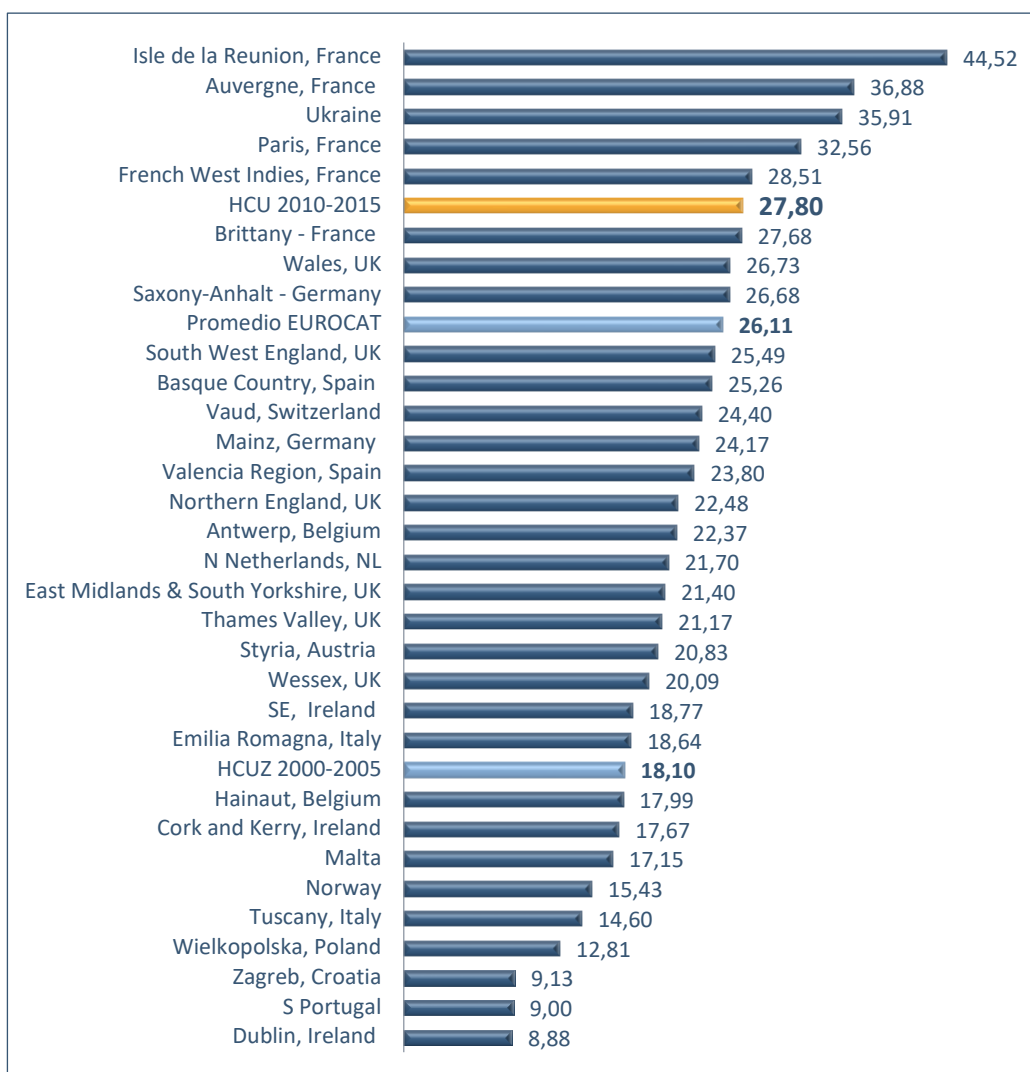


Figura 31. Representación de prevalencias de malformaciones del SNC en regiones de estudio EUROCAT 2010-2015, estudio previo HCU 2000-2005 y estudio actual HCU 2010-2015.

Si se comparan los resultados de cada patología del SNC (tabla 96), se observa una prevalencia muy similar a la media de cada una de ellas con respecto al registro de EUROCAT, con resultados sin diferencias estadísticamente significativas. Se debe tener en cuenta que en los defectos del tubo neural se incluyen aquellos casos de anencefalia, encefalocele y espina bífida para el cálculo y comparación de la prevalencia.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Sistema Nervioso	13	4	28	45	27,80	26,11	0,11	N.S.
Defectos tubo neural	3	1	18	22	13,59	10,06	1,24	N.S.
Anencefalia o similar	0	0	4	4	2,47	3,92	0,54	N.S.
Encefalocele	0	0	5	5	3,09	1,16	3,21	N.S.
Espina bífida	3	1	9	13	8,03	4,98	1,87	N.S.
Hidrocefalia	6	2	8	16	9,89	5,47	3,57	N.S.
Microcefalia	6	0	0	6	3,71	2,78	0,31	N.S.
Holoprosencefalia	0	2	4	6	3,71	1,54	3,06	N.S.

Tabla 96. Resultados de fetos con malformación del SNC, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

En la tabla 97 se puede observar la prevalencia de las anomalías del tubo neural en recién nacidos en las diferentes comunidades autónomas y en diferentes periodos de tiempo. Se observa por lo general una prevalencia decreciente, exceptuando un incremento no justificado en el registro del 2011 de la Comunidad de Aragón. En la tabla 98 se reflejan de manera individualizada alguna las prevalencias de malformaciones del SNC en RN del estudio ECECM en el año 2011 y del registro EUROCAT de 2010 a 2015 y se comparan con los resultados obtenidos en el presente estudio. Se observa una homogeneidad en los resultados sin diferencias estadísticamente significativas de la prevalencia en RN.

Como cabría esperar dada la elevada tasa de diagnóstico prenatal en anencefalia, espina bífida y encefalocele en el presente estudio únicamente se dio un caso no diagnosticado, tratándose de un defecto del tubo neural que posteriormente fue clasificado como espina bífida oculta. Los otros dos casos nacidos habían sido diagnosticados prenatalmente. Uno de ellos se trató de una espina bífida oculta y el otro fue una espina bífida abierta, con decisión de los progenitores de continuar gestación, falleciendo a las pocas horas de vida.

AUTONOMÍA	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011
Andalucía	4,54	0,69	0,00 *	3,78	2,28	1,94	1,01	0,42	0,00
Aragón	—	0,56	6,60 **	—	1,94	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias	3,89	0,23	0,00 *	1,94	0,90	2,88	1,94	0,00	0,00 *
Islas Baleares (a)	0,00	0,62	0,00	13,42	1,24	0,00 *	0,00	0,00	0,00
Canarias (b)	0,00	0,00	0,00	3,21	2,03	0,00	6,43	0,25	0,00 *
Cantabria	—	0,00	0,00	—	1,72	0,00	—	0,19	0,00
Castilla-La Mancha ...	5,08	1,00	0,00 *	4,14	2,36	2,53 *	1,32	0,50	0,00 *
Castilla y León	4,36	1,08	0,00 *	4,76	2,27	0,00 *	1,39	0,49	0,00 *
Cataluña	5,61	0,40	0,00 *	5,89	1,72	0,00 *	1,68	0,22	0,00 *
Com. Valenciana	3,54	0,36	0,00 *	2,53	1,45	0,77	0,51	0,47	0,77
Extremadura	1,89	0,92	0,00	2,84	1,17	4,21	0,95	0,25	0,00
Galicia	4,28	0,85	0,00 *	5,99	2,71	0,00 *	1,71	0,34	0,00 *
La Rioja	6,28	0,31	0,00 *	5,49	1,26	0,00 *	0,78	0,31	0,00
Com. de Madrid	4,81	0,85	0,00 *	3,21	2,08	0,00	1,60	0,64	1,84
Región de Murcia	7,08	0,81	0,00 *	8,85	3,30	0,00 *	1,77	0,61	0,00
Com. Foral Navarra ..	3,85	0,31	— *	7,07	1,53	— *	0,64	0,92	—
País Vasco	5,05	0,48	0,00 *	4,27	2,47	0,00 *	0,78	0,32	0,00
Andorra	—	0,00	—	—	0,00	—	—	0,00	—
TOTAL	4,65	0,68	0,12 *	4,73	2,14	1,04 *	1,28	0,41	0,23 *
Chi² (k-1):	8,53	29,98	56,26	18,58	38,86	13,70	11,50	16,95	9,34
p < 0,05:	—	+	+	—	+	—	—	—	—

* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a) En 2011, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2011, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

Nota: k es el número de comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

Tabla 97. Frecuencia por 10.000 RN por comunidades autónomas y tres periodos de tiempo de anencefalia, espina bífida y encefalocele. ECEMC ⁽¹⁹⁶⁾

	HCU 2010- 2015	ECEMC TOTAL 2011	Chi cuadrado ECEMC	Significación estadística ECEMC	EUROCAT TOTAL 2010- 2015	Chi cuadrado EUROCAT	Significación estadística EUROCAT
Anencefalia	0,00	0,12	0,12	N.S.	0,21	0,21	N.S.
Espina Bífida	0,63	1,04	0,16	N.S.	1,66	0,64	N.S.
Encefalocele	0,00	0,23	0,23	N.S.	0,33	0,33	N.S.
Hidrocefalia	3,75	1,73	2,36	N.S.	2,97	0,20	N.S.

Tabla 98. Comparación de prevalencia total en RN de una selección de malformaciones del SNC del estudio ECEMC, EUROCAT 2010-2015 y estudio actual 2010-2015.

- **Malformaciones de los ojos**

La prevalencia global de malformaciones de los ojos fue de 4,32 de cada 10.000 embarazos. El 100% de las malformaciones se diagnosticaron en recién nacidos vivos, sin objetivarse en fetos muertos o en IVEs. Es factible que alguno de estos pacientes sí pudiera haber presentado malformación ocular, pero como se ha comentado con anterioridad, es posible que se dé un caso de infradiagnóstico si se asociaban a otras patologías más graves en casos en los que no se realizó necropsia o en los que no se pudo acceder al informe completo.

Se diagnosticaron prenatalmente un 28,6% de los fetos con malformación ocular; se trata de una patología que presenta muchas limitaciones ecográficas, siendo el anoftalmos el más diagnosticado de manera prenatal.

En la serie actual hubo dos casos de cataratas congénitas, siendo uno de ellos diagnosticado prenatalmente al existir cierta sospecha diagnóstica al tratarse de un hijo de madre infectada con CMV.

En la tabla 99 queda reflejada la comparación del presente estudio con las prevalencias de otras regiones del estudio EUROCAT, sin diferencias estadísticamente significativas con todos los datos obtenidos a excepción de los registros de Gales (RU), Isla de Reunión (Francia) y Países Bajos.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	25	0	0	25	4,84	1,85	N.S.
Antwerp, Belgium	126.942	67	2	3	72	5,67	2,57	N.S.
Hainaut, Belgium	72.836	16	0	1	17	2,33	0,10	N.S.
Zagreb, Croatia	38.319	6	0	0	6	1,57	0,05	N.S.
Auvergne, France	67.509	44	0	3	47	6,96	3,75	N.S.
Brittany - France	179.180	48	0	27	75	4,19	1,31	N.S.
French West Indies, France	57.877	20	3	5	28	4,84	1,85	N.S.
Isle de la Reunion, France	86.027	55	0	6	61	7,09	3,87	<0,05
Paris, France	156.315	35	0	16	51	3,26	0,61	N.S.
Mainz, Germany	16.136	2	0	1	3	1,86	0,00	N.S.
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	32	0	5	37	3,60	0,85	N.S.
Cork and Kerry, Ireland	58.856	29	1	0	30	5,10	2,07	N.S.
Dublin, Ireland	83.349	7	0	0	7	0,84	1,21	N.S.
SE, Ireland	37.294	17	0	0	17	4,56	1,61	N.S.
Emilia Romagna, Italy	232.811	124	0	7	131	5,63	2,54	N.S.
Tuscany, Italy	174.707	49	0	5	54	3,09	0,50	N.S.
Malta	25.660	13	1	0	14	5,46	2,39	N.S.
N Netherlands, NL	98.627	69	2	3	74	7,50	4,26	<0,05
Norway	366.287	76	2	12	90	2,46	0,15	N.S.
Wielkopolska, Poland	227.862	41	0	-	41	1,80	0,00	N.S.
S Portugal	107.748	10	0	6	16	1,48	0,09	N.S.
Basque Country, Spain	101.756	61	0	8	69	6,78	3,58	N.S.
Valencia Region, Spain	281.044	146	0	4	150	5,34	2,28	N.S.
Vaud, Switzerland	49.600	19	1	0	20	4,03	1,18	N.S.
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	33	*	*	34	1,49	0,09	N.S.
Northern England, UK	198.385	23	*	*	27	1,36	0,18	N.S.
South West England, UK	304.848	158	*	*	184	6,04	2,91	N.S.
Thames Valley, UK	182.846	24	*	*	28	1,53	0,07	N.S.
Wales, UK	208.382	174	*	*	178	8,54	5,24	<0,05
Wessex, UK	185.129	13	*	*	14	0,76	1,56	N.S.
Ukraine	187.134	73	3	4	80	4,28	1,38	N.S.
Total EUROCAT	4.296.029	25	0	0	25	4,82	1,83	N.S.
HCU 2000-2005	15.951					0,00	0,00	N.S.
HCU 2010-2015	16.186	3	0	0	3	1,85		

Tabla 99. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones de los ojos en las diferentes regiones del estudio EUROCAT y en estudio HCU en años 2000-2005.

Al comparar la prevalencia de cada patología ocular con los resultados de EUROCAT observamos gran similitud de los datos, sin diferencias estadísticamente significativas, tabla 100.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM+ IVE N	RN+FM+ IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Ojos	3	0	0	3	1,85	3,91	1,09	N.S.
Microftalmos	2	0	0	2	1,24	0,89	0,14	N.S.
Anoftalmos	0	0	0	0	0	0,22	0,22	N.S.
Cataratas congénitas	2	0	0	2	1,24	1,22	0,00	N.S.
Glaucoma congénito	0	0	0	0	0	0,32	0,32	N.S.

Tabla 100. Resultados de fetos con malformación de los ojos, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

Con respecto a los resultados publicados a nivel nacional por ECEMC⁽¹⁹⁶⁾ cabe destacar que se describe una frecuencia de anoftalmia de 2,46 de cada 10.000 recién nacidos en el año 2011, mientras que en el presente estudio no hubo ningún feto con este diagnóstico.

- **Malformaciones de oreja, cara y cuello**

La prevalencia global de malformaciones de oreja, cara y cuello fue de 2,47 de cada 10.000 embarazos. Se describieron en total cuatro fetos con malformaciones de este tipo y el único que fue sometido a IVE fue un caso de ausencia de nariz que asociaba holoprosencefalia. Fue el único con diagnóstico prenatal, quedando la tasa del mismo por lo tanto en un 25%. Este tipo de patología no suele diagnosticarse en las ecografías de cribado por la dificultad que entraña al tratarse de estructuras de pequeño tamaño.

En la comparación con el estudio del HCU de 2000-2005 se observa una disminución de la prevalencia; sin embargo, es necesario mencionar que la

prevalencia del estudio previo sí engloba la displasia del pabellón auricular y la glosoptosis, mientras que en el estudio actual se clasifican como “otras malformaciones de oreja, cara y cuello” y se excluyeron para la comparación estadística, siendo por ello la prevalencia nula.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM+ IVE N	RN+FM+ IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Oreja, cara, cuello	0	0	0	0	0,00	1,90	1,90	N.S.
Ausencia de oreja	0	0	0	0	0	0,25	0,25	N.S.

Tabla 101. Resultados de fetos con malformación de oreja, cara y cuello, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

Con respecto a los resultados publicados a nivel nacional por ECEMC ⁽¹⁹⁶⁾ destaca una prevalencia de anotia de 1,38 de cada 10.000 recién nacidos en el año 2011, con una prevalencia para Aragón de 6,60 casos de cada 10.000. Se ha de tener en cuenta que esta prevalencia incluyó anotia y microtia, pudiendo aumentar la tasa por la mayor laxitud en la inclusión de casos.

- **Cardiopatías congénitas**

La prevalencia total de cardiopatías congénitas ascendió a 121,09 de cada 10.000 embarazos, siendo la mayor de toda la serie registrada. La distribución queda detallada en la figura 32, donde se refleja que el 79% de los fetos con cardiopatía congénita nació, en el 20% se decidió interrumpir el embarazo y el 1% falleció intraútero.

Distribución de cardiopatías congénitas

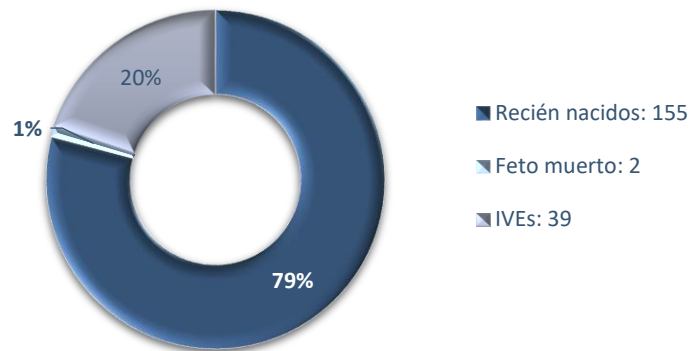


Figura 32. Distribución de cardiopatías congénitas en estudio HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto o IVE.

Se diagnosticaron prenatalmente el 46% de los fetos afectados de cardiopatía congénita. En la tabla 102 se desglosan estos resultados, separando aquellas malformaciones mayores con mayor repercusión médica y aquellas otras que presentan una menor trascendencia a nivel clínico. Se observa un alto porcentaje diagnóstico en aquellas cardiopatías congénitas graves, que asciende al 85% de los fetos afectados. Por el contrario, aquellas cardiopatías congénitas con menor repercusión clínica (CIV, CIA, estenosis de la válvula pulmonar y DAP), presentaron una baja tasa de diagnóstico prenatal, siendo tan sólo del 14%. En ocasiones, los casos de CIA corresponden simplemente a la falta de cierre del foramen oval durante la exploración del recién nacido, por lo que lógicamente estos casos no pueden ser diagnosticados en ecografías prenatales. En otros casos los defectos del tabique son mínimos, con la dificultad que esto entraña para su diagnóstico intraútero, sin repercusión clínica y con cierre espontáneo.

Para interpretar los resultados de diagnóstico prenatal de las malformaciones menos diagnosticadas (CIA y CIV) se debe de tener en cuenta que existe una mayor prevalencia de las mismas en aquellos centros de Europa donde se realiza doppler-

color a todos los recién nacidos de forma sistematizada, diagnosticándose así pequeños defectos del tabique auricular o ventricular. Se observa una gran variabilidad de prevalencia en los resultados europeos, con cifras mínimas de 10,20 (Dublín) y 4,6 (sudeste de Inglaterra) y máximas de 78,66 (Auvergne, Francia) y 66 (Malta) para CIV y CIA, respectivamente. En el HCU solo se realiza ecocardiografía ante clínica sugestiva de cardiopatía o soplo cardíaco patológico en el recién nacido. En el presente estudio solo se incluyeron los defectos del tabique ventricular y auricular que persistieron a los 6 meses de vida y midieron más de 2 mm.

Se ha de tener en cuenta que el ductus es una estructura funcional presente intraútero, por lo que el diagnóstico prenatal no es posible. Los dos fetos afectos de DAP incluidos como diagnosticados intraútero se incluyeron como malformación en realidad debido a su asociación a otros defectos congénitos (síndrome de Down).

Si comparamos estos resultados con el estudio en HCU del año 2000-2005 se observa una mejoría en la tasa diagnóstica en el caso de las cardiopatías graves, ascendiendo de un 73% a un 85%. Sin embargo, la mejoría es mucho más evidente en el subgrupo de cardiopatías de menor gravedad, aumentando de un escaso 1% en el estudio previo a un 14% en el estudio actual. Estos datos parecen determinar que las técnicas ecográficas empleadas han aumentado su sensibilidad diagnóstica, mejorando con ello la funcionalidad de los métodos de cribado.

La transposición de los grandes vasos es una patología grave, con importante repercusión clínica y que sin embargo presenta unas bajas tasas de diagnóstico prenatal, refiriéndose en diferentes estudios porcentajes de un 15-17%^(194,195). La importancia del diagnóstico prenatal radica en que su conocimiento de antemano motiva la preparación de un equipo neonatal y se programa el parto en un hospital dotado de UCI neonatal y servicio de cirugía cardíaca pediátrica. En el presente estudio se observa una menor tasa diagnóstica de transposición de los grandes vasos con respecto al promedio europeo, 50% vs 66,2%.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM+IVE Preva- lencia	% dx prenatal	% dx prenatal HCU 2000-2005
Cardiopatías congénitas graves							
Tronco arterial común	1	0	4	5	3,09	100,00%	-
Transposición de grandes vasos	7	0	1	8	4,94	50,00%	50,00%
Ventrículo único	2	0	1	3	1,85	100,00%	100,00%
Defecto tabique atrio-ventricular	4	1	7	12	7,41	83,30%	100,00%
Tetralogía de Fallot	10	0	2	12	7,41	83,30%	100,00%
Atresia o estenosis tricuspídea	1	0	4	5	3,09	100,00%	0,00%
Anomalía de Ebstein	1	0	0	1	0,62	100,00%	-
Atresia válvula pulmonar	2	0	1	3	1,85	100,00%	-
Atresia o estenosis válvula aórtica	5	0	4	9	5,56	77,80%	33,00%
Hipoplasia corazón izquierdo	3	0	8	11	6,80	100,00%	100,00%
Hipoplasia corazón derecho	2	1	3	6	3,71	100,00%	-
Coartación de aorta	3	0	1	4	2,47	75,00%	100,00%
Anomalía retorno venoso	3	0	0	3	1,85	33,30%	-
Total	44	2	36	82	50,65	84,85%	72,87%
Cardiopatías congénitas con menor repercusión							
Defecto tabique ventricular	53	0	3	56	34,60	17,90%	3,20%
Defecto tabique auricular	29	0	0	29	17,92	10,30	0,00%
Estenosis válvula pulmonar	6	0	0	6	3,71	16,70%	0,00%
DAP	9	0	0	9	5,56	11,10%	-
Total	97	0	3	100	61,79	14,00%	1,10%

Tabla 102. Cardiopatías congénitas mayores número, prevalencia y porcentaje diagnóstico distribuidas según gravedad en HCU años 2000-2005 y 2010-2015.

En la tabla 103 y figura 33 se muestra la comparación estadística de los resultados de prevalencias de cardiopatías congénitas de las regiones europeas con el presente estudio durante el mismo periodo de tiempo. La prevalencia de cardiopatías congénitas de nuestro estudio queda calculada utilizando únicamente aquellas malformaciones consideradas primer diagnóstico y excluyéndose “otras cardiopatías congénitas”. Con ello la prevalencia se cifra en 74,76 casos de cada 10.000 embarazos, siendo discretamente inferior a la publicada en Europa (78,17 de cada 10.000 embarazos) sin diferencias estadísticamente significativas. Al realizar la comparación con el resto de las regiones de EUROCAT se observa una similitud sin diferencias estadísticamente significativas estadísticamente significativa en cifras de prevalencia con las regiones de los países de Austria, Bélgica, Croacia, Francia, Cork y Kerry (Irlanda), Italia, Noruega, Polonia, Países Bajos, Reino Unido, Ucrania, Valencia y País Vasco de España. Al compararlo con el estudio previo realizado en la misma área sanitaria en los años 2000-2005, se observan resultados sin diferencias estadísticamente significativas, ya que se describe una prevalencia de 69,1 casos de cardiopatías congénitas por cada 10.000 embarazos.

Al interpretar los resultados de aquellos registros de EUROCAT con mayor prevalencia de cardiopatías congénitas solo se puede suponer que existe una disparidad en los criterios de inclusión, puesto que existe un amplio margen de diferencia. El intervalo de confianza de prevalencia aceptado en EUROCAT es de 77,33 a 79,0, por lo que estas prevalencias máximas de 145 de cada 10.000 embarazos prácticamente duplican estas cifras. Al valorar las regiones con menor prevalencia, Portugal e Irlanda, se deduce que hay un fallo en el registro, ya que no existe justificación médica para la baja incidencia de cardiopatías en estas regiones.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	404	3	39	446	86,02	1,47	N.S.
Antwerp, Belgium	126.942	859	13	92	964	75,94	0,02	N.S.
Hainaut, Belgium	72.836	409	5	37	451	61,92	2,66	N.S.
Zagreb, Croatia	38.319	308	7	14	329	85,86	1,44	N.S.
Auvergne, France	67.509	747	11	98	856	126,80	21,36	<0,001
Brittany - France	179.180	1.729	18	296	2.043	114,02	13,52	<0,001
French West Indies, France	57.877	259	17	91	367	63,41	2,03	N.S.
Isle de la Reunion, France	86.027	621	19	85	725	84,28	1,08	N.S.
Paris, France	156.315	935	27	252	1.214	77,66	0,11	N.S.
Mainz, Germany	16.136	179	6	11	196	121,47	17,96	<0,001
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	1.281	6	71	1.358	132,24	24,98	<0,001
Cork and Kerry, Ireland	58.856	482	13	7	502	85,27	1,30	N.S.
Dublin, Ireland	83.349	204	31	0	235	28,19	76,93	<0,001
SE, Ireland	37.294	195	5	0	200	53,63	8,33	<0,01
Emilia Romagna, Italy	232.811	1.911	11	137	2.059	88,24	2,06	N.S.
Tuscany, Italy	174.707	1.214	14	105	1.333	76,30	0,03	N.S.
Malta	25.660	363	10	0	373	145,36	34,29	<0,001
N Netherlands, NL	98.627	697	17	118	832	84,36	1,09	N.S.
Norway	366.287	2.676	20	315	3.011	82,20	0,67	N.S.
Wielkopolska, Poland	227.862	1.868	6	-	1.874	82,24	0,68	N.S.
S Portugal	107.748	317	5	35	357	3,13	1.639,25	<0,001
Basque Country, Spain	101.756	636	2	124	762	74,89	0,00	N.S.
Valencia Region, Spain	281.044	2.228	24	267	2.519	89,63	2,47	N.S.
Vaud, Switzerland	49.600	569	12	96	677	136,49	27,92	<0,001
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	996	37	156	1.189	52,14	9,81	<0,01
Northern England, UK	198.385	1.291	36	155	1.482	74,70	0,00	N.S.
South West England, UK	304.848	1.587	52	255	1.894	62,13	2,57	N.S.
Thames Valley, UK	182.846	967	35	151	1.153	63,06	2,17	N.S.
Wales, UK	208.382	1.671	34	190	1.895	90,94	2,88	N.S.
Wessex, UK	185.129	600	30	150	780	42,13	25,27	<0,001
Ukraine	187.134	1.338	29	137	1.504	80,37	0,39	N.S.
Total EUROCAT	4.296.029	29.541	555	3.484	33.580	78,17	0,15	N.S.
HCU 2000-2005	15.951				84	69,1	0,46	N.S.
HCU 2010-2015	16.186	103	1	17	121	74,76		

Tabla 103. Prevalencia y comparación estadística con el estudio actual de prevalencia de cardiopatías congénitas en las diferentes regiones del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.

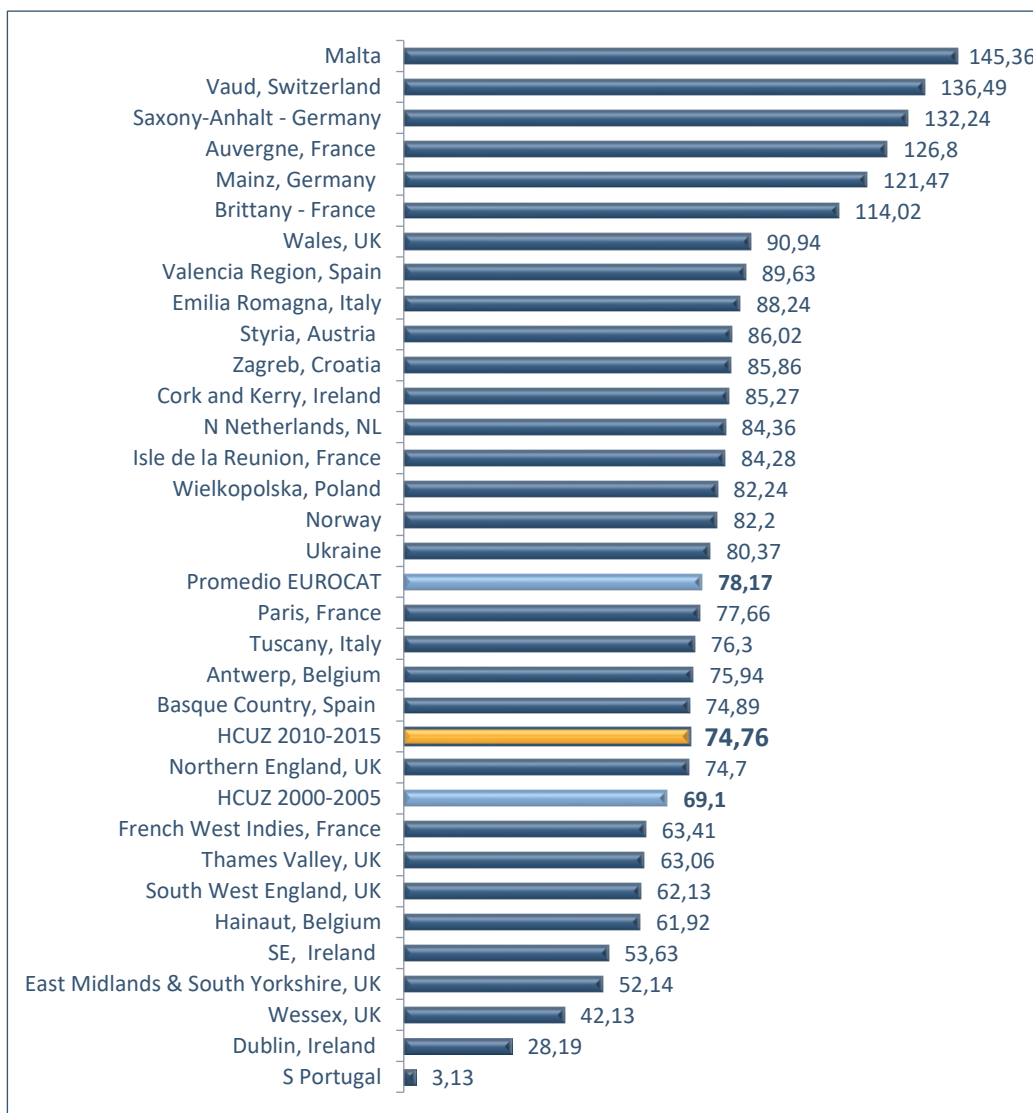


Figura 33. Representación de prevalencias de cardiopatías congénitas en regiones estudio EUROCAT, estudio previo HCU en años 2000-2005 y estudio actual HCU 2010-2015 (excluidas otras cardiopatías congénitas).

Al comparar la prevalencia de cada cardiopatía congénita específicamente observamos, por lo general, una similitud sin diferencias estadísticamente significativas con los resultados obtenidos en el estudio EUROCAT. Destacan la mayor prevalencia estadísticamente significativa en el presente estudio de tronco arterial común ($p < 0,01$), tetralogía de Fallot ($p < 0,05$), atresia o estenosis tricuspídea ($p < 0,01$), atresia o estenosis de la aórtica ($p < 0,001$) e hipoplasia corazón izquierdo

($p<0,05$) y derecho ($p<0,001$). Esta diferencia puede explicarse por el hecho de que el HCU sea considerado centro de referencia para determinados centros públicos y privados, remitiéndose aquellas sospechas diagnósticas para estudio exhaustivo. Sería interesante ampliar estos trabajos a toda la población, contabilizando los nacimientos de todos los recién nacidos sanos en dichos centros, aunque por el momento dichos datos son de difícil acceso.

Aquellas malformaciones consideradas como “otras cardiopatías congénitas” incluyeron en su mayoría arritmias cardíacas que precisaron tratamiento intraútero, así como tres fetos con drenaje anómalo de la vena cava superior al seno coronario.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM+ IVE N	RN+FM+ IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Cardiopatías congénitas	103	1	17	121	74,76	78,17	0,15	N.S.
Tronco arterial común	1	0	4	5	3,09	0,71	7,98	<0,01
Transposición de grandes vasos	7	0	1	8	4,94	3,43	0,66	N.S.
Ventrículo único	2	0	1	3	1,85	0,76	1,56	N.S.
Defecto tabique ventricular	53	0	3	56	34,60	37,28	0,19	N.S.
Defecto tabique auricular	29	0	0	29	17,92	16,19	0,18	N.S.
Defecto tabique atrio-ventricular	4	1	7	12	7,41	4,44	1,99	N.S.
Tetralogía de Fallot	10	0	2	12	7,41	3,45	4,55	<0,05
Atresia o estenosis tricuspídea	1	0	4	5	3,09	0,69	8,35	<0,01
Anomalía de Ebstein	1	0	0	1	0,62	0,47	0,05	N.S.
Estenosis válvula pulmonar	6	0	0	6	3,71	3,99	0,02	N.S.
Atresia válvula pulmonar	2	0	1	3	1,85	1,03	0,65	N.S.
Atresia o estenosis válvula aórtica	5	0	4	9	5,56	1,42	12,07	<0,001
Hipoplasia corazón izquierdo	3	0	8	11	6,80	2,74	6,02	<0,05
Hipoplasia corazón derecho	2	1	3	6	3,71	0,57	17,30	<0,001
Coartación de aorta	3	0	1	4	2,47	3,90	0,52	N.S.
Anomalía retorno venoso	3	0	0	3	1,85	0,68	2,01	N.S.
DAP	9	0	0	9	5,56	3,44	1,48	N.S.

Tabla 104. Resultados de fetos afectados con cardiopatía congénita, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

De los 103 recién nacidos con primer diagnóstico de cardiopatía congénita, se consideraron malformaciones mayores graves 34 de ellas. El 73% (25) de estas presentaban diagnóstico prenatal y remitiéndose alguna de ellas para programar el nacimiento en centros de referencia con asistencia por cirugía cardíaca de manera postnatal inmediata. La evolución fue tórpida en seis de los recién nacidos (17,65% de los recién nacidos afectados de cardiopatía congénita grave), falleciendo en los primeros días de vida.

- **Malformaciones del aparato respiratorio**

La prevalencia total de malformaciones del aparato respiratorio fue de 6,18 de cada 10.000 embarazos. El 90% de los casos se dieron entre recién nacidos vivos y un 10% (1 feto) fue sometido a IVE al tratarse de un cuadro polimalformativo con hipoplasia de la pared torácica y pulmonar.

Se diagnosticaron prenatalmente el 70% de los casos de malformación del aparato respiratorio, tratándose del 100% en los casos de malformación adenomatosa quística. Alguno de estos casos puede mejorar o incluso desaparecer durante el embarazo, aunque en la serie actual permanecieron de manera postnatal.

La prevalencia en el presente trabajo tras la exclusión de “otras malformaciones” para poder realizar la comparación con EUROCAT desciende a 3,71 de cada 10.000 embarazos. Se observa una similitud sin diferencias estadísticamente significativas con la mayoría de los registros de las diferentes regiones del estudio EUROCAT, sin coincidir en tan solo 4 de las 31 regiones representadas (tabla 105). Al compararlo con el estudio previo en HCU de 2000-2005, se observa un aumento de la prevalencia de 0,82 a 3,71, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$), justificado al tratarse de patologías de baja prevalencia.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	27	0	1	28	5,40	0,53	N.S.
Antwerp, Belgium	126.942	26	1	7	34	2,68	0,40	N.S.
Hainaut, Belgium	72.836	18	0	3	21	2,88	0,24	N.S.
Zagreb, Croatia	38.319	2	0	1	3	0,78	11,01	<0,001
Auvergne, France	67.509	27	1	7	35	5,18	0,42	N.S.
Brittany - France	179.180	54	3	22	79	4,41	0,11	N.S.
French West Indies, France	57.877	22	0	2	24	4,15	0,05	N.S.
Isle de la Reunion, France	86.027	44	2	8	54	6,28	1,05	N.S.
Paris, France	156.315	66	2	26	94	6,01	0,88	N.S.
Mainz, Germany	16.136	0	2	3	5	3,10	0,12	N.S.
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	49	1	5	55	5,36	0,51	N.S.
Cork and Kerry, Ireland	58.856	14	2	0	16	2,72	0,36	N.S.
Dublin, Ireland	83.349	7	2	0	9	1,08	6,40	<0,05
SE, Ireland	37.294	9	0	0	9	2,41	0,70	N.S.
Emilia Romagna, Italy	232.811	95	0	3	98	4,21	0,06	N.S.
Tuscany, Italy	174.707	26	0	7	33	1,89	1,75	N.S.
Malta	25.660	4	0	0	4	1,56	2,96	N.S.
N Netherlands, NL	98.627	30	2	16	48	4,87	0,28	N.S.
Norway	366.287	102	8	45	155	4,23	0,06	N.S.
Wielkopolska, Poland	227.862	26	0	-	26	1,14	5,79	<0,05
S Portugal	107.748	3	0	3	6	0,56	17,72	<0,001
Basque Country, Spain	101.756	44	0	11	55	5,41	0,53	N.S.
Valencia Region, Spain	281.044	126	0	6	132	4,70	0,21	N.S.
Vaud, Switzerland	49.600	33	0	3	36	7,26	1,74	N.S.
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	81	*	*	94	4,12	0,04	N.S.
Northern England, UK	198.385	72	6	20	98	4,94	0,31	N.S.
South West England, UK	304.848	141	7	25	173	5,67	0,68	N.S.
Thames Valley, UK	182.846	74	*	*	85	4,65	0,19	N.S.
Wales, UK	208.382	101	*	*	131	6,29	1,06	N.S.
Wessex, UK	185.129	82	*	*	98	5,29	0,47	N.S.
Ukraine	187.134	27	3	10	40	2,14	1,15	N.S.
Total EUROCAT	4.296.029	27	0	1	28	5,40	0,53	N.S.
HCU 2000-2005	15.951				1	0,82	10,19	<0,01
HCU 2010-2015	16.186	6	0	0	6	3,71		

Tabla 105. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones del aparato respiratorio en las diferentes regiones del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.

Al analizar cada patología de manera individual se observa una mayor prevalencia, con diferencias probablemente significativas ($p < 0,05$), en nuestro estudio que en el europeo de malformación adenomatosa quística. En cambio, los datos son similares para la atresia de coanas.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Respiratorio	6	0	0	6	3,71	4,14	0,04	N.S.
Atresia de coanas	1	0	0	1	0,62	0,92	0,10	N.S.
Malformación adenomatosa quística	6	0	0	6	3,71	1,12	5,99	<0,05

Tabla 106. Resultados de fetos con malformación del aparato respiratorio, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

- Malformaciones orofaciales

La prevalencia total de malformaciones orofaciales fue de 14,2 de cada 10.000 embarazos. El 91% (21 fetos) se observaron en recién nacidos, mientras que el 9% (2) fueron interrupciones del embarazo (figura 34).

Distribución malformaciones orofaciales

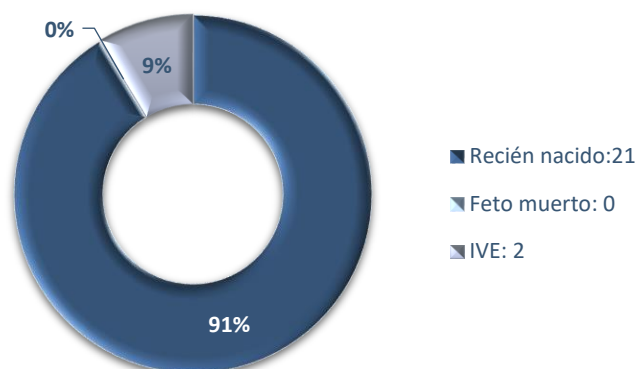


Figura 34. Distribución de malformaciones orofaciales en el estudio HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto o IVE.

El diagnóstico prenatal global de anomalías orofaciales fue del 60,9%, apreciándose una diferencia importante según se desglose en labio leporino (84,6% de diagnóstico prenatal) y fisura palatina (25% de diagnóstico prenatal). Estos resultados ilustran la dificultad del diagnóstico prenatal de la fisura palatina.

En el estudio del HCU de 2000-2005 ⁽⁸⁶⁾ la tasa diagnóstica de fisura palatina fue de un 0%, sin haberse diagnosticado ninguno de los cinco casos que nacieron. La tasa de diagnóstico prenatal de labio leporino fue del 62,5%, también muy inferior al resultado de la presente serie. Por lo tanto, se observa una mejoría del diagnóstico prenatal de malformaciones orofaciales en los diez años de diferencia entre ambos estudios. La visualización de la cara y del labio superior es uno de los puntos obligados de la exploración ecográfica de la semana 20 y aunque el acceso no siempre es sencillo por el posicionamiento facial fetal, se debe esperar a que los movimientos fetales ayuden a su recolocación y su correcta visualización.

Las cifras de diagnóstico prenatal de labio leporino son muy similares al promedio de EUROCAT, con una tasa del 62,5% en el estudio actual frente al 67,9% observado en Europa.

No se realizó ninguna interrupción del embarazo en los casos de diagnóstico prenatal de labio leporino, pero sí en el 25% de los fetos afectados de fisura palatina.

Ajustando los datos para poder realizar la comparación con las regiones del estudio EUROCAT, la tasa de prevalencia del presente estudio disminuye al 11,74 de cada 10.000 embarazos. Este resultado muestra una similitud sin diferencias estadísticamente significativas con todos los resultados de las distintas regiones europeas. Se observa la menor prevalencia en las Antillas francesas (6,91 de cada 10.000 embarazos) y la mayor en Saxony-Anhalt (Alemania), con valores de 20,45 fetos con malformaciones orofaciales de cada 10.000 embarazos.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	61	0	7	68	13,12	0,15	N.S.
Antwerp, Belgium	126.942	190	1	13	204	16,07	1,17	N.S.
Hainaut, Belgium	72.836	89	0	5	94	12,91	0,11	N.S.
Zagreb, Croatia	38.319	44	0	2	46	12,00	0,01	N.S.
Auvergne, France	67.509	97	1	15	113	16,74	1,49	N.S.
Brittany - France	179.180	224	3	68	295	16,46	1,35	N.S.
French West Indies, France	57.877	29	2	9	40	6,91	3,38	N.S.
Isle de la Reunion, France	86.027	117	3	16	136	15,81	1,05	N.S.
Paris, France	156.315	146	4	49	199	12,73	0,08	N.S.
Mainz, Germany	16.136	15	1	1	17	10,54	0,14	N.S.
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	189	1	20	210	20,45	3,71	N.S.
Cork and Kerry, Ireland	58.856	86	1	1	88	14,95	0,69	N.S.
Dublin, Ireland	83.349	106	2	0	108	12,96	0,11	N.S.
SE, Ireland	37.294	56	1	0	57	15,28	0,82	N.S.
Emilia Romagna, Italy	232.811	286	1	14	301	12,93	0,11	N.S.
Tuscany, Italy	174.707	128	1	16	145	8,30	1,43	N.S.
Malta	25.660	52	0	0	52	20,27	3,59	N.S.
N Netherlands, NL	98.627	161	7	16	184	18,66	2,57	N.S.
Norway	366.287	540	6	55	601	16,41	1,33	N.S.
Wielkopolska, Poland	227.862	295	1	-	296	12,99	0,12	N.S.
S Portugal	107.748	70	1	6	77	7,15	2,95	N.S.
Basque Country, Spain	101.756	93	0	21	114	11,20	0,03	N.S.
Valencia Region, Spain	281.044	220	1	12	233	8,29	1,44	N.S.
Vaud, Switzerland	49.600	69	1	18	88	17,74	2,03	N.S.
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	250	7	20	277	12,15	0,01	N.S.
Northern England, UK	198.385	318	5	46	369	18,60	2,53	N.S.
South West England, UK	304.848	416	9	49	474	15,55	0,93	N.S.
Thames Valley, UK	182.846	230	8	28	266	14,55	0,54	N.S.
Wales, UK	208.382	352	*	*	398	19,10	2,84	N.S.
Wessex, UK	185.129	275	*	*	314	16,96	1,61	N.S.
Ukraine	187.134	233	13	28	274	14,64	0,57	N.S.
Total EUROCAT	4.296.029	61	0	7	68	13,12	0,15	N.S.
HCU 2000-2005	15.951				13	10,69	0,10	N.S.
HCU 2010-2015	16.186	17	0	2	19	11,74		

Tabla 107. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones orofaciales en las diferentes regiones del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.

Al analizar cada malformación orofacial de manera individual se observan tasas de prevalencia muy similares a la media europea, sin diferencias estadísticas tanto para el labio leporino como para la fisura palatina.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Orofaciales	17	0	2	19	11,74	14,29	0,46	N.S.
Labio leporino con o sin fisura palatina	13	0	0	12	8,03	8,41	0,02	N.S.
Fisura palatina	6	0	2	8	4,94	5,88	0,15	N.S.

Tabla 108. Resultados de fetos con malformaciones orofaciales, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

Los datos registrados por el ECEMC⁽¹⁹⁶⁾ mostraron una prevalencia de labio leporino en recién nacidos de 3,69 y de fisura palatina de 3,11 casos de cada 10.000 nacimientos en el año 2011, con datos en Aragón de 6,60 y 0,00 casos de cada 10.000 nacimientos, respectivamente. Las tasas del estudio actual son considerablemente más altas: 8,13 para labio leporino y 3,75 para fisura palatina de cada 10.000 nacimientos, siendo solo significativa la diferencia ($p < 0,05$) de labio leporino en la comparación del estudio actual con los resultados del ECEMC. No se encuentra justificación para estas diferencias.

- **Malformaciones del sistema digestivo**

La prevalencia global de malformaciones del aparato digestivo fue de 19,1 de cada 10.000 embarazos. Queda distribuido como se refleja en la figura 35, donde el 84% se apreciaron en recién nacidos (26 neonatos), el 13% en IVEs (4 fetos) y un 3% se dieron en feto muerto (1 caso).

Distribución malformaciones del sistema digestivo

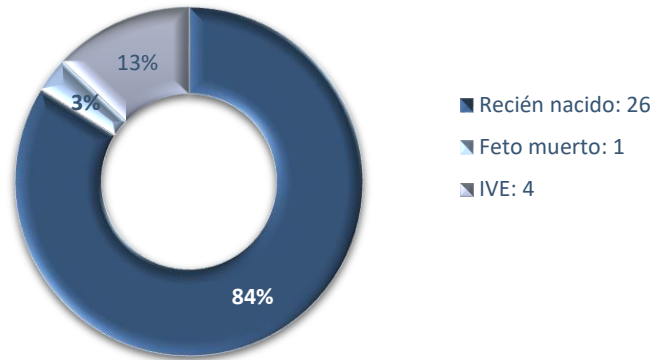


Figura 35. Distribución de malformaciones del sistema digestivo en estudio HCU 2010 a 2015: recién nacido, feto muerto o IVE.

Se diagnosticaron prenatalmente un 67,7% de las malformaciones del sistema digestivo, apreciándose una gran variabilidad en dependencia de cada patología. La importancia del diagnóstico radica en que estas malformaciones presentan una asociación estrecha con cromosopatías y con malformaciones cardíacas, por lo que pueden ser consideradas indicadores de riesgo; un ejemplo es la asociación entre síndrome de Down y atresia de ano o de esófago.

A nivel teórico la imperforación de ano como malformación aislada es la que menor expresividad ecográfica suele mostrar; en el estudio actual se observa diagnóstico prenatal del 33% y como cabe esperar es la menor tasa de todas las obtenidas. La siguiente patología que presentó menor diagnóstico prenatal, con un 40%, fue la atresia esofágica. Normalmente la dificultad que entraña este diagnóstico es una falsa imagen de normalidad de la cámara gástrica en la ecografía de la semana 20, sin observarse todavía polihidramnios asociado por la falta de deglución fetal, que es muy reducida en estas edades gestacionales. En muchas ocasiones el diagnóstico se realiza a partir de la semana 24 por el polihidramnios asociado; en la serie actual el único caso con diagnóstico prenatal fue sospechado a la semana 31 por polihidramnios

severo. Con tasas de diagnóstico mayores al 50% se encuentran la atresia de intestino delgado (67% de diagnóstico prenatal) y la hernia diafragmática (78%).

En comparación con el estudio realizado en HCU en los años 2000-2005 se ha disminuido la tasa de diagnóstico prenatal de hernia diafragmática, siendo la previa del 100%. Si se comparan los resultados de diagnóstico prenatal de hernia diafragmática con la media europea se observan tasas similares de 72,5% vs 78% en nuestro estudio. El diagnóstico precoz tiene gran importancia dado que puede ser susceptible a IVE o beneficiarse de terapia fetal. De los seis casos de hernia diafragmática de nuestra serie nacieron tres, de los cuales uno era fruto de embarazo controlado con ecografías normales, otro de ellos presentaba diagnóstico prenatal en la semana 32 (tardío), y otro en la semana 16 de gestación, decidiendo continuar el embarazo. Se diagnosticaron el 100% de los casos de atresia duodenal, uno de ellos fue en la semana 32, con primera visita en servicio de obstetricia del HCU en este momento, y el otro se trataba de un paciente que asociaba trisomía del 21 con estenosis duodenal. El diagnóstico prenatal de la atresia esofágica es relativamente sencillo, con la visualización de imagen ecográfica de doble burbuja presentando la limitación de que su máxima expresividad se da en torno a la semana 24-28 de gestación.

La prevalencia de malformaciones del sistema digestivo, excluyendo “otras anomalías del sistema digestivo” y aquellas no consideradas como primer diagnóstico desciende a 8,65 de cada 10.000 embarazos. En la tabla 109 y figura 36 se compara con las diferentes regiones del estudio EUROCAT, llamando la atención que en el estudio actual se presenta la tercera prevalencia más baja con diferencias probablemente significativas al compararlo con el promedio EUROCAT ($p < 0,05$). Seguramente esto se justifique por la asociación entre las diferentes malformaciones con diferentes maneras de registro a nivel del cálculo de la prevalencia total y en el presente estudio quede proporcionalmente disminuida por regirnos por los rigurosos criterios de inclusión que dicta EUROCAT. Se observa una disminución de prevalencia con

respecto al estudio previo en HCU, años 2000-2005, de 13,98 a 8,65 de cada 10.000 embarazos, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	80	5	6	91	17,55	4,51	<0,05
Antwerp, Belgium	126.942	234	2	23	259	20,40	6,77	<0,01
Hainaut, Belgium	72.836	96	1	15	112	15,38	2,94	N.S.
Zagreb, Croatia	38.319	26	1	2	29	7,57	0,15	N.S.
Auvergne, France	67.509	92	4	37	133	19,70	6,20	<0,05
Brittany - France	179.180	231	3	110	344	19,20	5,80	<0,05
French West Indies, France	57.877	75	9	13	97	16,76	3,92	<0,05
Isle de la Reunion, France	86.027	145	4	26	175	20,34	6,72	<0,01
Paris, France	156.315	228	7	83	318	20,34	6,72	<0,01
Mainz, Germany	16.136	18	3	2	23	14,25	2,20	N.S.
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	177	6	28	211	20,55	6,89	<0,01
Cork and Kerry, Ireland	58.856	74	5	0	79	13,42	1,70	N.S.
Dublin, Ireland	83.349	64	7	0	71	8,52	0,00	N.S.
SE, Ireland	37.294	48	3	0	51	13,68	1,85	N.S.
Emilia Romagna, Italy	232.811	467	0	18	485	20,83	7,12	<0,01
Tuscany, Italy	174.707	211	3	21	235	13,45	1,71	N.S.
Malta	25.660	50	5	0	55	21,43	7,62	<0,01
N Netherlands, NL	98.627	140	4	43	187	18,96	5,61	<0,05
Norway	366.287	556	16	101	673	18,37	5,14	<0,05
Wielkopolska, Poland	227.862	219	1	-	220	9,65	0,10	N.S.
S Portugal	107.748	92	2	21	115	10,67	0,38	N.S.
Basque Country, Spain	101.756	152	2	24	178	17,49	4,47	<0,05
Valencia Region, Spain	281.044	422	12	31	465	16,55	3,77	N.S.
Vaud, Switzerland	49.600	94	3	17	114	22,98	8,94	<0,01
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	402	9	42	453	19,87	6,34	<0,05
Northern England, UK	198.385	243	11	64	318	16,03	3,40	N.S.
South West England, UK	304.848	521	30	111	662	21,72	7,86	<0,01
Thames Valley, UK	182.846	239	10	49	298	16,30	3,59	N.S.
Wales, UK	208.382	384	14	79	477	22,89	8,86	<0,01
Wessex, UK	185.129	276	14	79	369	19,93	6,38	<0,05
Ukraine	187.134	245	12	35	292	15,60	3,10	N.S.
Total EUROCAT	4.296.029	80	5	6	91	17,55	4,51	<0,05
HCU 2000-2005	15.951				17	13,98	2,03	N.S.
HCU 2010-2015	16.186	12	1	1	14	8,65		

Tabla 109. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones del sistema digestivo en los diferentes países del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.

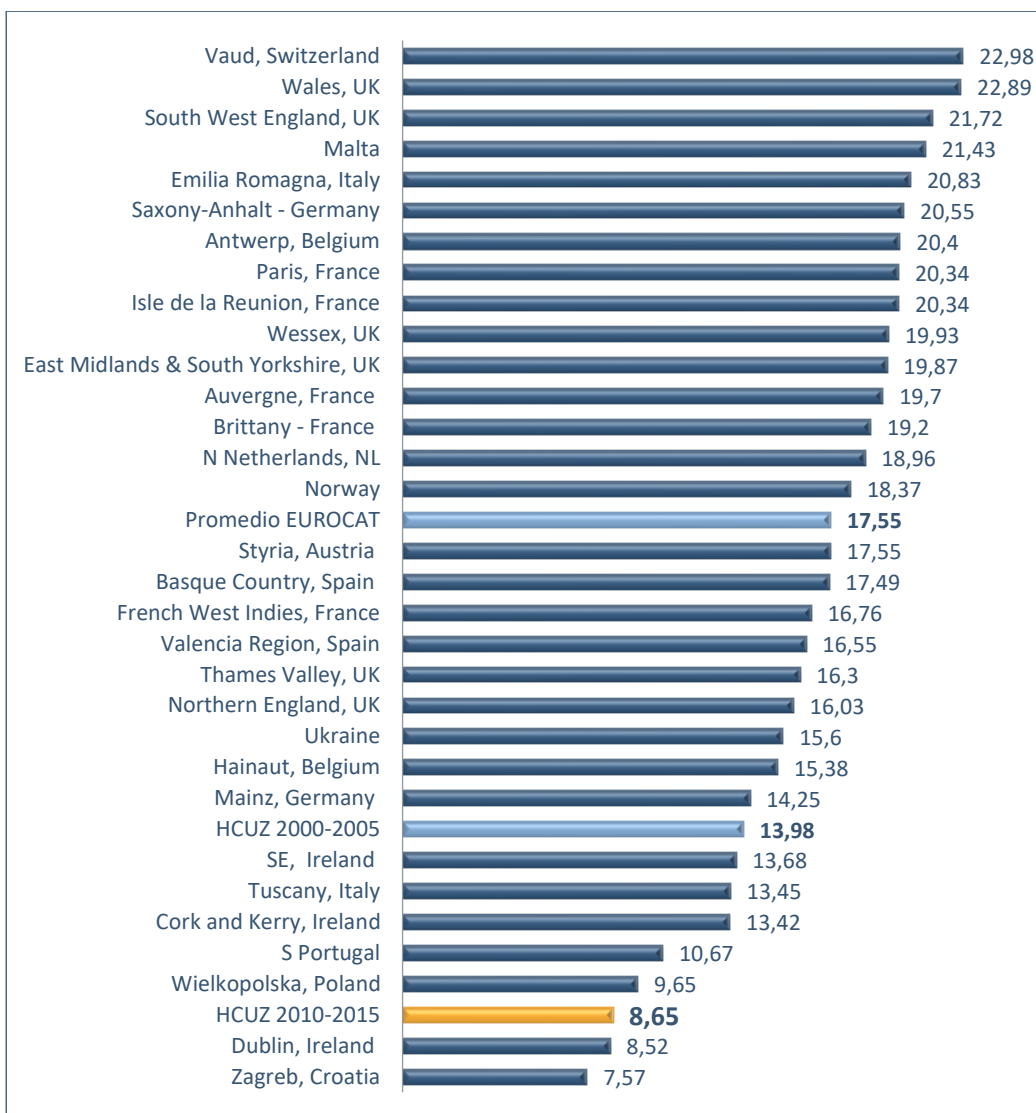


Figura 36. Representación de prevalencias de malformaciones digestivas en regiones estudio EUROCAT, estudio previo HCU en años 2000 a 2005 y estudio actual HCU 2010 a 2015.

Si analizamos la tabla 110 donde queda detallada la comparación de cada malformación del sistema digestivo con la media de prevalencia de EUROCAT observamos unas prevalencias más parejas, sin diferencias estadísticamente significativas a las obtenidas, exceptuando en los fetos afectados de páncreas anular,

donde se presenta una prevalencia más alta en este estudio, siendo estas diferencias significativas ($p < 0,01$).

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Sistema digestivo	12	1	1	14	8,65	17,67	4,60	<0,05
Atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica	4	1	0	5	3,09	2,58	0,10	N.S.
Atresia o estenosis duodenal	1	0	1	2	1,24	1,36	0,01	N.S.
Atresia o estenosis de otras partes del intestino delgado	3	0	0	3	1,85	0,94	0,88	N.S.
Atresia o estenosis anorrectal	3	0	0	3	1,85	3,24	0,60	N.S.
Enfermedad de Hirschsprung	1	0	0	1	0,62	1,38	0,42	N.S.
Atresia conducto biliar	0	0	0	0	0,00	0,36	0,36	N.S.
Páncreas anular	2	0	0	2	1,24	0,14	8,64	<0,01
Hernia diafragmática	3	0	3	6	3,71	2,78	0,31	N.S.

Tabla 110. Resultados de fetos con malformaciones del sistema digestivo, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

Si estos resultados los comparamos con lo publicado a nivel nacional en el registro ECEMC⁽¹⁹⁶⁾ observamos que la frecuencia de atresia de esófago en recién nacido fue de 1,38, de atresia anal de 1,61 y de hernia diafragmática de 0,23 de cada 10.000 nacimientos en el año 2011. Las tasas obtenidas en el estudio actual son mayores, con valores de 2,50 para atresia de esófago, 1,88 para atresia anal y 1,88 para hernia diafragmática de cada 10.000 nacimientos. Estas diferencias no son significativas exceptuando la prevalencia en hernia diafragmática donde las diferencias encontradas son altamente significativas ($p < 0,001$).

- Defectos de la pared abdominal

La prevalencia total de defectos de la pared abdominal fue de 5,56 de cada 10.000 embarazos. La distribución queda representada en la figura 37, describiéndose el 45% (4 fetos) en IVEs, el 33%(3 casos) en recién nacidos y 22% (2 fetos) en fetos muertos.

Distribución de malformaciones de pared abdominal

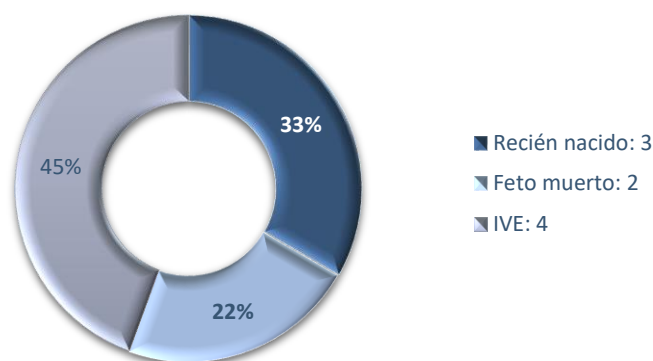


Figura 37. Distribución de malformaciones de pared abdominal en HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto e IVEs.

Se diagnosticaron el 100% de los defectos de la pared abdominal decidiendo continuar el embarazo en los 3 fetos con diagnóstico en semana 20 (dos de los casos) y 10 de gestación (un caso). El caso de onfalocele comprendía un pequeño defecto de la pared abdominal, no considerándose como primer diagnóstico por este motivo, asociando labio leporino que también fue diagnosticado de forma prenatal.

Si se compara con el diagnóstico prenatal en el estudio HCU 2000-2005 se observa una mejoría, con un aumento del 71% al 100% de los casos de malformación de la pared abdominal. Se debe mencionar que los dos casos no diagnosticados en estudio previo habían seguido un control parcial del embarazo.

Al comparar con el promedio de tasa de diagnóstico en EUROCAT se observan unos excelentes resultados en nuestro estudio, diagnosticándose prenatalmente el 100% de las gastrosquisis y onfalocelos, frente a la media europea de 90,9% y 89,6% respectivamente.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	18	2	10	30	5,79	0,75	N.S.
Antwerp, Belgium	126.942	35	2	27	64	5,04	0,35	N.S.
Hainaut, Belgium	72.836	13	1	12	26	3,57	0,01	N.S.
Zagreb, Croatia	38.319	9	1	11	21	5,48	0,57	N.S.
Auvergne, France	67.509	28	1	19	48	7,11	1,63	N.S.
Brittany - France	179.180	44	4	58	106	5,92	0,83	N.S.
French West Indies, France	57.877	18	9	34	61	10,54	4,43	<0,05
Isle de la Reunion, France	86.027	29	3	28	60	6,97	1,52	N.S.
Paris, France	156.315	51	5	73	129	8,25	2,50	N.S.
Mainz, Germany	16.136	7	0	5	12	7,44	1,87	N.S.
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	51	2	30	83	8,08	2,36	N.S.
Cork and Kerry, Ireland	58.856	20	3	5	28	4,76	0,23	N.S.
Dublin, Ireland	83.349	19	4	0	23	2,76	0,33	N.S.
SE, Ireland	37.294	15	0	0	15	4,02	0,02	N.S.
Emilia Romagna, Italy	232.811	38	0	22	60	2,58	0,49	N.S.
Tuscany, Italy	174.707	26	2	30	58	3,32	0,05	N.S.
Malta	25.660	8	5	0	13	5,07	0,36	N.S.
N Netherlands, NL	98.627	25	3	39	67	6,79	1,40	N.S.
Norway	366.287	159	9	71	239	6,52	1,21	N.S.
Wielkopolska, Poland	227.862	69	1	-	70	3,07	0,13	N.S.
S Portugal	107.748	13	0	16	29	2,69	0,39	N.S.
Basque Country, Spain	101.756	22	0	55	77	7,57	1,97	N.S.
Valencia Region, Spain	281.044	32	3	24	59	2,10	1,23	N.S.
Vaud, Switzerland	49.600	13	0	39	52	10,48	4,37	<0,05
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	133	10	60	203	8,90	3,03	N.S.
Northern England, UK	198.385	122	14	96	232	11,69	5,45	<0,05
South West England, UK	304.848	168	13	107	288	9,45	3,49	N.S.
Thames Valley, UK	182.846	75	6	59	140	7,66	2,04	N.S.
Wales, UK	208.382	118	8	61	187	8,97	3,08	N.S.
Wessex, UK	185.129	113	*	*	162	8,75	2,90	N.S.
Ukraine	187.134	40	12	94	146	7,80	2,14	N.S.
Total EUROCAT	4.296.029	1.531	126	1.131	2.788	6,49	1,19	N.S.
HCU 2000-2005	15.951				7	5,76	0,73	N.S.
HCU 2010-2015	16.186	1	1	4	6	3,71		

Tabla 111. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones de la pared abdominal en los diferentes países del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.

Si se compara la prevalencia obtenida en el presente estudio con la media europea considerando únicamente primer diagnóstico y excluyendo “otras malformaciones de la pared abdominal”, se aprecia una menor prevalencia sin ser estadísticamente significativa: la referida al área de Zaragoza es de 3,71 y la media europea de 6,49 casos de cada 10.000 embarazos. Así mismo se observa una disminución de la prevalencia respecto a los años 2000-2005 en la misma área, con una prevalencia en dicha etapa de 5,76 casos de cada 10.000. Se observan unos valores similares con lo publicado en las diferentes regiones de Europa exceptuando: Antillas francesas, Suiza y el norte de Inglaterra donde la prevalencia es mayor.

Comparando cada defecto de la pared abdominal individualmente con los resultados publicados en EUROCAT observamos unas prevalencias similares, sin diferencias estadísticamente significativas, con los resultados tanto de gastrosquisis y onfalocele.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Defectos pared abdominal	1	1	4	6	3,71	6,49	1,19	N.S.
Gastrosquisis	1	1	2	4	2,47	2,69	0,02	N.S.
Onfalocele	1	1	2	4	2,47	3,35	0,23	N.S.

Tabla 112. Resultados de fetos con defectos de la pared abdominal, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

Al comparar los resultados obtenidos con los publicados por el estudio nacional ECEMC ⁽¹⁹⁶⁾ se observa una prevalencia muy similar en recién nacidos vivos, sin diferencias estadísticamente significativas. En el estudio actual la prevalencia en recién nacidos vivos de cada 10.000 gestaciones a término es de 0,63 para onfalocele y gastrosquisis, comparada con una media de prevalencia a nivel de nacional de 0,58 a 0,46, respectivamente.

AUTONOMÍA	Onfalocele			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (c)		
	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011
Andalucía	0,50	0,85	0,00	1,26	0,35	0,97	0,50	0,04	0,00 *
Aragón	—	1,39	6,60	—	0,00	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias	0,00	0,68	0,00	1,94	0,00	0,00 *	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,31	0,00	4,47	0,00	0,00 *
Canarias (b)	0,00	0,89	0,00	0,00	2,53	3,24	0,00	0,00	0,00
Cantabria	—	0,57	0,00	—	0,38	0,00	—	0,00	0,00
Castilla-La Mancha ..	2,45	0,89	1,69 *	0,38	0,47	0,84	0,19	0,14	0,00
Castilla y León	2,58	1,08	0,96 *	0,40	0,32	0,96	0,40	0,16	0,00
Cataluña	0,28	0,53	0,00	0,56	0,35	0,00	0,00	0,22	0,00
Com. Valenciana	0,00	0,57	0,00	0,51	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	1,67	2,10	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	0,93	0,00	0,64	0,59	0,00	0,21	0,25	0,00
La Rioja	3,14	0,31	0,00 *	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Com. de Madrid	1,20	0,75	0,00	0,00	0,21	0,00	0,00	0,27	0,00
Región de Murcia	2,66	0,88	0,00	0,00	0,73	0,00	0,00	0,15	0,00
Com. Foral Navarra ..	1,28	0,92	—	1,28	0,00	— *	0,64	0,00	—
País Vasco	2,53	0,40	0,00 *	0,58	0,56	0,00	0,78	0,00	0,00 *
Andorra	—	0,00	—	—	0,00	—	—	0,00	—
TOTAL	1,70	0,82	0,58 *	0,55	0,45	0,46	0,34	0,11	0,00 *
Chi ² (k-1):	21,66	25,22	17,62	11,16	98,32	9,05	19,99	19,55	0,00
p<0,05:	—	—	—	—	+	—	—	—	—

* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2011, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2011, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

(c) Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

Nota: k es el número de comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

Tabla 113. Frecuencia por 10.000 RN por comunidades autónomas y tres periodos de tiempo de onfalocele, gastrosquisis y defecto de la pared abdominal. ECEMC ⁽¹⁹⁶⁾.

- **Malformaciones del sistema urinario**

La prevalencia a nivel global de malformaciones del sistema urinario fue de 59,59 de cada 10.000 embarazos, siendo esta la tercer en prevalencia después de las cardiopatías congénitas y de las cromosomopatías. El 85% se dieron en recién nacidos (81), el 12% (11 casos) entre IVEs y el 3% (3 casos) se describen en fetos muertos (figura 38).

Se obtuvo una tasa de diagnóstico prenatal muy elevada (95,8%), siendo para cada una de las malformaciones del sistema urinario mayor del 90%. Al comparar esta tasa de diagnóstico prenatal con la publicada por Bescós⁽⁸⁶⁾ en el estudio del HCU 2000-2005 se observa una mejoría, aumentando del 90% publicado entonces al casi 96% actual a nivel global.

Distribución de malformaciones del sistema urinario

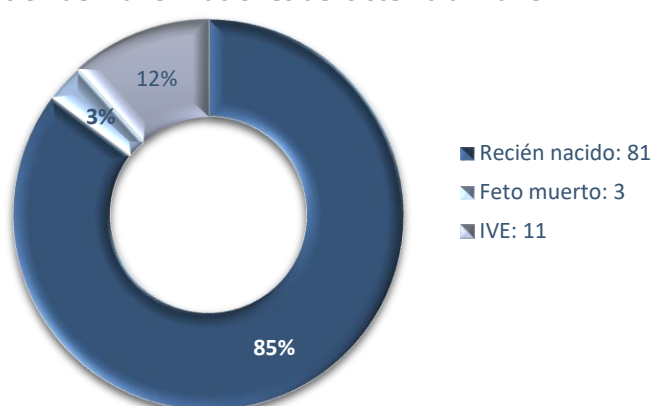


Figura 38. Distribución de malformaciones del sistema urinario en HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto e IVEs.

Se recogieron en total 21 casos correspondientes a “otras anomalías del sistema urinario” correspondientes a riñón ectópico, duplicidades ureterales o pielocaliciales, quistes o tumoraciones del sistema urinario. Al excluir estos casos de la prevalencia total en el estudio actual para poder realizar la comparación con EUROCAT, la tasa de malformaciones del sistema urinario desciende a 40,78 de cada 10.000 embarazos, siendo discretamente inferior a lo publicado en el estudio del HCU 2000-2005, que fue de 44,42 de cada 10.000 embarazos, diferencia no estadísticamente significativa.

Al analizar los resultados referidos en las distintas regiones y países de EUROCAT destaca Mainz (Alemania) con una prevalencia muy superior al resto: 163,1 casos de cada 10.000 embarazos. Esta diferencia tan evidente con el resto de las regiones solo puede ser debida al empleo de diferentes criterios de inclusión de pacientes, además de que se trate de un centro de referencia para malformaciones mayores de una gran

área de población. Se observa una similitud sin diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de prevalencia obtenido en el presente estudio y los descritos en Francia, Valencia y País Vasco entre otros. Se aprecia una gran variabilidad de resultados, con un intervalo de 8,4 a 66,73 de cada 10.000 embarazos según regiones, excluyendo la cifra aún más alta de Mainz.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	315	3	28	346	66,73	10,09	<0,01
Antwerp, Belgium	126.942	528	3	46	577	45,45	0,48	N.S.
Hainaut, Belgium	72.836	191	1	26	218	29,93	3,93	<0,05
Zagreb, Croatia	38.319	77	5	13	95	24,79	10,31	<0,01
Auvergne, France	67.509	304	5	51	360	53,33	2,95	N.S.
Brittany - France	179.180	802	11	177	990	55,25	3,79	N.S.
French West Indies, France	57.877	193	12	45	250	43,20	0,14	N.S.
Isle de la Reunion, France	86.027	317	11	47	375	43,59	0,18	N.S.
Paris, France	156.315	767	14	137	918	58,73	5,49	<0,05
Mainz, Germany	16.136	243	8	13	264	163,61	92,21	<0,001
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	440	3	52	495	48,20	1,14	N.S.
Cork and Kerry, Ireland	58.856	111	4	4	119	20,22	20,91	<0,001
Dublin, Ireland	83.349	61	9	0	70	8,40	124,82	<0,001
SE, Ireland	37.294	53	3	0	56	15,02	44,18	<0,001
Emilia Romagna, Italy	232.811	665	4	57	726	31,18	2,96	N.S.
Tuscany, Italy	174.707	409	4	57	470	26,90	7,16	<0,01
Malta	25.660	69	2	0	71	27,67	6,21	<0,05
N Netherlands, NL	98.627	371	8	61	440	44,61	0,33	N.S.
Norway	366.287	797	7	204	1008	27,52	6,39	<0,05
Wielkopolska, Poland	227.862	540	0	-	540	23,70	12,31	<0,001
S Portugal	107.748	97	3	44	144	13,36	56,28	<0,001
Basque Country, Spain	101.756	354	1	72	427	41,96	0,03	N.S.
Valencia Region, Spain	281.044	924	9	55	988	35,15	0,90	N.S.
Vaud, Switzerland	49.600	240	5	40	285	57,46	4,84	<0,05
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	430	13	96	539	23,64	12,43	<0,001
Northern England, UK	198.385	501	10	124	635	32,01	2,40	N.S.
South West England, UK	304.848	731	25	178	934	30,64	3,36	N.S.
Thames Valley, UK	182.846	416	9	81	506	27,67	6,21	<0,05
Wales, UK	208.382	793	18	130	941	45,16	0,42	N.S.
Wessex, UK	185.129	320	13	109	442	23,88	11,96	<0,001
Ukraine	187.134	471	19	85	575	30,73	3,29	N.S.
Total EUROCAT	4.296.029	12.530	242	2.032	14.804	34,46	1,16	N.S.
HCU 2000-2005	15.951				69	44,42	0,30	N.S.
HCU 2010-2015	16.186	59	3	4	66	40,78		

Tabla 114. Prevalencia y comparación estadística con estudio actual de prevalencia de malformaciones del sistema urinario en los diferentes países del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.

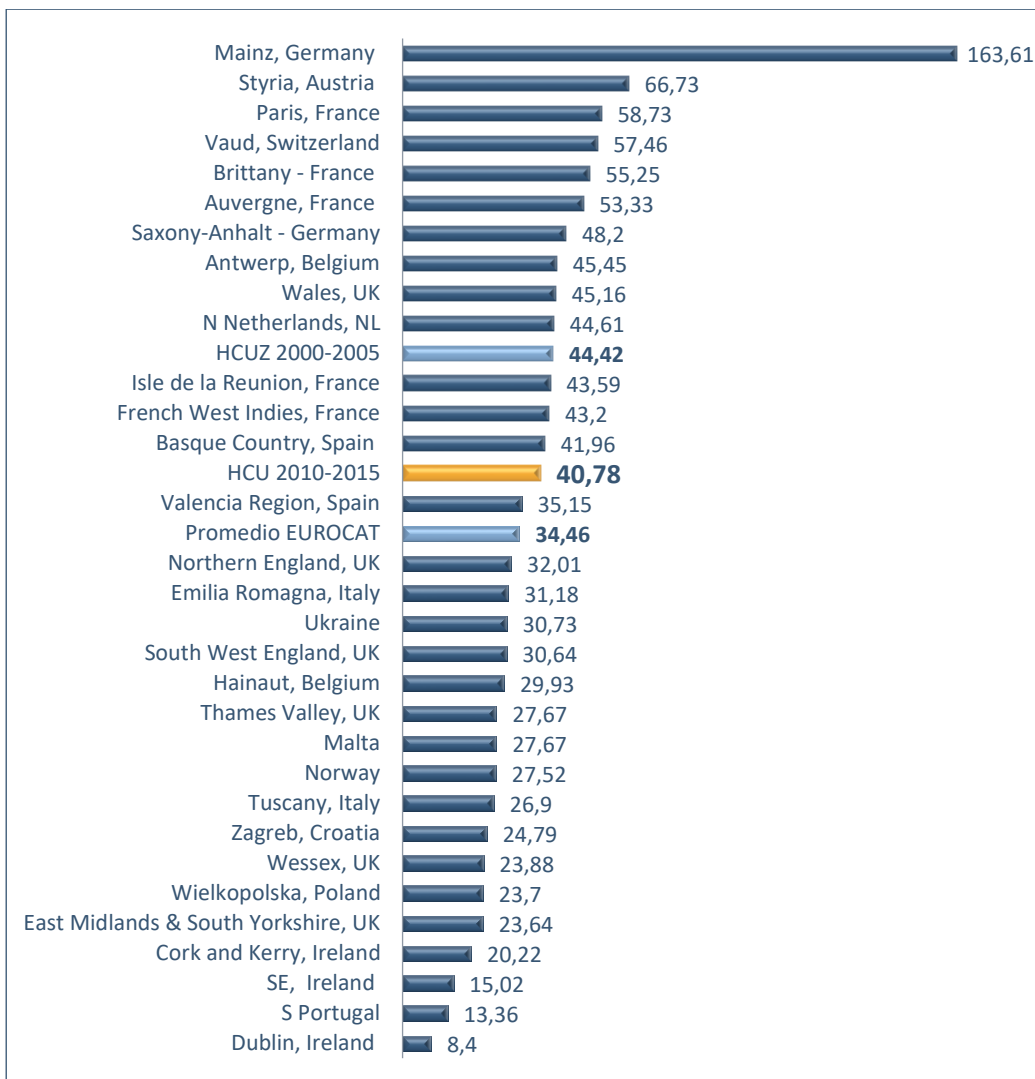


Figura 39. Representación de prevalencias de malformaciones del sistema urinario en regiones estudio EUROCAT, estudio previo HCU en 2000-2005 y estudio actual HCU en 2010-2015.

Al analizar cada malformación con la media de prevalencia de EUROCAT (tabla 115) se obtienen diferencias estadísticamente significativas con la agenesia renal bilateral, donde la tasa de prevalencia del estudio actual es mayor a lo publicado en Europa: 3,71 frente a 1,22 de cada 10.000 embarazos ($p < 0,05$). La mayor diferencia se encuentra al comparar la tasa de prevalencia de hidronefrosis congénita, donde los

resultados obtenidos son de 32,13 frente a la tasa europea de 12,76 de cada 10.000 embarazos, diferencias altamente significativas ($p < 0,001$). Es necesario remarcar que los criterios de inclusión en el presente estudio fueron muy estrictos, confirmándose todos los casos de hidronefrosis congénita diagnosticados prenatalmente (45 de 48 fetos), a nivel postnatal.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Urinario	59	3	4	66	40,78	34,46	1,16	N.S.
Agenesia renal bilateral incluido Sd. de Potter	3	0	3	6	3,71	1,22	5,08	<0,05
Displasia renal	9	0	3	12	7,41	0,00	0,00	N.S.
Hidronefrosis congénita	48	1	3	52	32,13	12,76	29,40	<0,001
Extrofia vesical o epispadia	1	1	0	2	1,24	0,61	0,65	N.S.
Válvula de uretra posterior o Prune Belly	0	1	1	2	1,24	1,11	0,02	N.S.

Tabla 115. Resultados de fetos con malformaciones del sistema urinario, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

En la figura 40 queda representada la dispersión de la prevalencia de hidronefrosis congénita en las diferentes regiones del estudio EUROCAT en los años 2010-2015 y del estudio actual, en la misma etapa. Se observa un intervalo de prevalencias comprendido entre 1,2 y 41,6 de cada 10.000 embarazos, sin tener en cuenta la prevalencia reportada en Mainz (Alemania) siendo de 91,1 de cada 10.000 embarazos. Este resultado tan elevado es el responsable de la elevada prevalencia global de malformaciones urológicas en esta región.

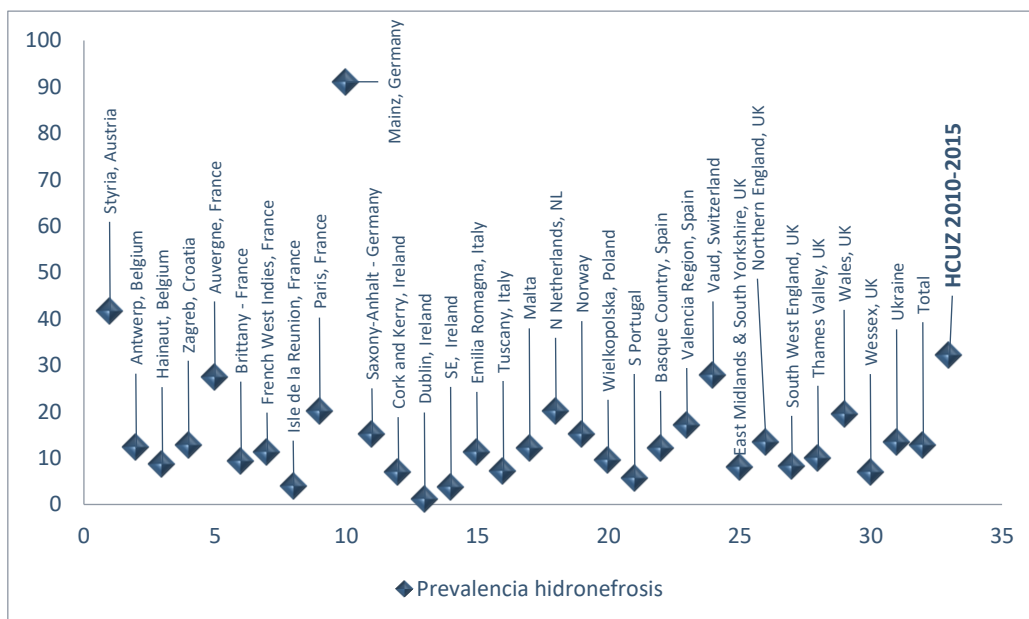


Figura 40. Representación de la dispersión de la prevalencia de hidronefrosis en los diferentes registros de los países EUROCAT y estudio actual.

- **Malformaciones de genitales**

La prevalencia total de malformaciones de genitales fue de 22,24 de cada 10.000 embarazos, observándose el 100% de las mismas en recién nacidos vivos (36 casos).

La tasa diagnóstica global fue de tan solo un 11,1%, justificada por la dificultad que entraña el diagnóstico ecográfico de estructuras relativamente pequeñas a nivel fetal. Fue diagnosticado de manera prenatal el único caso de la serie de sexo indeterminado. En el estudio previo en la misma población del HCU en los años 2000-2005 no se diagnosticó ningún caso de malformación de genitales.

Al emplear el dato de prevalencia obtenida para comparación con EUROCAT, se obtiene una prevalencia de 17,30 casos de cada 10.000 embarazos en nuestro estudio. Se trata de un resultado similar a la media europea obtenida en dicho estudio, de 22,29 de cada 10.000 embarazos. De la misma forma no se aprecian diferencias

estadísticamente significativas con los resultados de prevalencia de hipospadias (19,15 frente a 18,28) y de sexo indeterminado (0,62 frente a 0,65 de cada 10.000 embarazos). Se encontraron prevalencias muy similares frente a lo publicado en Europa.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Genital	28	0	0	28	17,30	22,29	1,12	N.S.
Hipospadias	31	0	0	31	19,15	18,28	0,04	N.S.
Sexo indeterminado	1	0	0	1	0,62	0,65	0,00	N.S.

Tabla 116. Resultados de fetos con malformaciones de anomalías de genitales, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

Si se compara la prevalencia de hipospadias en recién nacidos con lo publicado en el estudio ECEMC ⁽¹⁹⁶⁾ en el año 2012, se observa una mayor prevalencia con la media de los datos de las diferentes comunidades autónomas, siendo esta de 12,33 frente a 19,39 de cada 10.000 recién nacidos en el estudio actual sin ser estas diferencias estadísticamente significativas.

- **Malformaciones de extremidades**

La prevalencia total de malformaciones de extremidades a nivel global fue de 47,50 de cada 10.000 embarazos, siendo el quinto grupo en prevalencia después de las cardiopatías congénitas, cromosomopatías, malformaciones del sistema urinario y nervioso. En la figura 41 se muestra la distribución de los resultados obtenidos de malformaciones de extremidades, observándose el mayor porcentaje en recién nacidos con un 87% (67 casos), el 9% en IVEs (7 fetos) y 4% (3 casos) en fetos muertos.

Distribución de malformaciones de extremidades

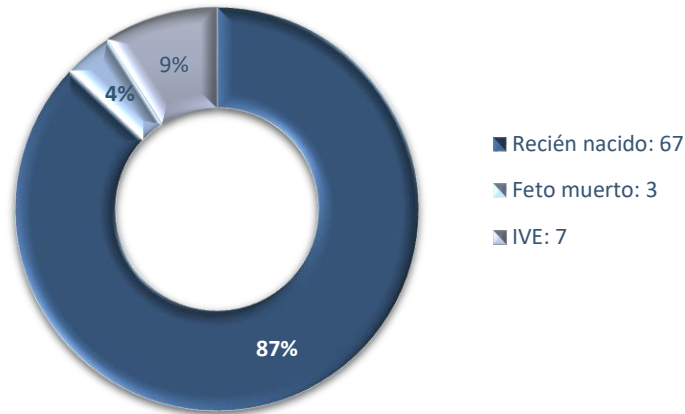


Figura 41. Distribución de malformaciones de extremidades en HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto e IVEs.

El porcentaje de diagnóstico prenatal fue relativamente bajo (en torno al 33%) para todas las malformaciones de extremidades. Se debe tener en cuenta que en este grupo existen patologías que no son diagnosticables intraútero, como es el caso de la displasia de cadera, o en las que los estudios ecográficos presentan gran limitación como son la polidactilia, la sindactilia o aquellas reducciones menores de extremidades (falanges). Probablemente algunas de estas anomalías no se incluyen en la mayor parte de las series de EUROCAT ni en el estudio previo de HCU. El diagnóstico de la reducción de extremidades fue de un 33,3% (considerando las diferentes variantes, teniendo en cuenta que las más graves sí que fueron diagnosticadas) y del talipes equinovaro de un 60%. El diagnóstico de malformaciones de extremidades es complejo y depende del conocimiento de antecedentes familiares (dado su carácter autosómico dominante) y de la asociación con cromosomopatías.

En el grupo de “otras anomalías de los miembros” se englobaron patologías tales como *genu recurvatum* y aquellas en fetos polimalformados que no quedaron correctamente especificadas.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	177	2	17	196	37,8	0,01	N.S.
Antwerp, Belgium	126.942	746	8	46	800	63,02	10,69	<0,01
Hainaut, Belgium	72.836	263	2	25	290	39,82	0,19	N.S.
Zagreb, Croatia	38.319	64	0	7	71	18,53	18,55	<0,001
Auvergne, France	67.509	314	3	72	389	57,62	7,33	<0,01
Brittany - France	179.180	1300	8	207	1515	84,55	26,66	<0,001
French West Indies, France	57.877	125	10	62	197	34,04	0,27	N.S.
Isle de la Reunion, France	86.027	468	12	57	537	62,42	10,30	<0,01
Paris, France	156.315	741	17	134	892	57,06	7,00	<0,01
Mainz, Germany	16.136	97	1	7	105	65,07	12,05	<0,001
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	360	6	46	412	40,12	0,23	N.S.
Cork and Kerry, Ireland	58.856	779	6	4	789	134,06	70,17	<0,001
Dublin, Ireland	83.349	143	12	0	155	18,6	18,34	<0,001
SE, Ireland	37.294	86	0	0	86	23,06	8,51	<0,01
Emilia Romagna, Italy	232.811	816	1	69	886	38,06	0,03	N.S.
Tuscany, Italy	174.707	320	5	57	382	21,87	10,56	<0,01
Malta	25.660	93	2	0	95	37,02	0,00	N.S.
N Netherlands, NL	98.627	878	13	61	952	96,53	36,63	<0,001
Norway	366.287	1805	15	181	2001	54,63	5,64	<0,05
Wielkopolska, Poland	227.862	725	0	-	725	31,82	0,87	N.S.
S Portugal	107.748	193	3	24	220	20,42	13,58	<0,001
Basque Country, Spain	101.756	330	1	105	436	42,85	0,78	N.S.
Valencia Region, Spain	281.044	635	3	38	676	24,05	7,05	<0,01
Vaud, Switzerland	49.600	175	8	52	235	47,38	2,24	N.S.
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	624	16	68	708	31,05	1,17	N.S.
Northern England, UK	198.385	201	21	76	298	15,02	32,37	<0,001
South West England, UK	304.848	1364	41	225	1630	53,47	5,03	<0,05
Thames Valley, UK	182.846	504	12	82	598	32,71	0,58	N.S.
Wales, UK	208.382	909	22	194	1125	53,99	5,30	<0,05
Wessex, UK	185.129	372	13	86	471	25,44	5,32	<0,05
Ukraine	187.134	842	9	76	927	49,54	3,14	N.S.
Total EUROCAT	4.296.029	16.449	272	2.078	18.799	43,76	1,02	N.S.
HCU 2000-2005	15.951				59	46,06	1,75	N.S.
HCU 2010-2015	16.186	57	0	3	60	37,07		

Tabla 117. Prevalencia y comparación estadística con el estudio actual de prevalencia de malformaciones de extremidades en las diferentes regiones del estudio EUROCAT 2010-2015 y en estudio HCU en años 2000-2005.

Al excluir “otras anomalías de los miembros” y considerar únicamente aquellas malformaciones de extremidades como primer diagnóstico, la prevalencia total se considera de un 37,07 de cada 10.000 embarazos. Se pueden encontrar asociadas a otras patologías con mayor importancia clínica. En la tabla 117 y figura 42 queda representada la prevalencia de malformaciones de extremidades en las diferentes

regiones del estudio EUROCAT, media de EUROCAT, estudio HCU 2000-2005 y estudio actual HCU 2010-2015. Se observa una distribución muy heterogénea de prevalencias según las regiones. Se obtienen resultados de prevalencia similares al presente estudio en el trabajo previo del HCU 2000-2005 con 46,06 de cada 10.000 embarazos, en la media EUROCAT 43,76 de cada 10.000 y en regiones de Italia, Francia, Suiza, Reino Unido, País Vasco y otras, con diferencias no estadísticamente significativas.

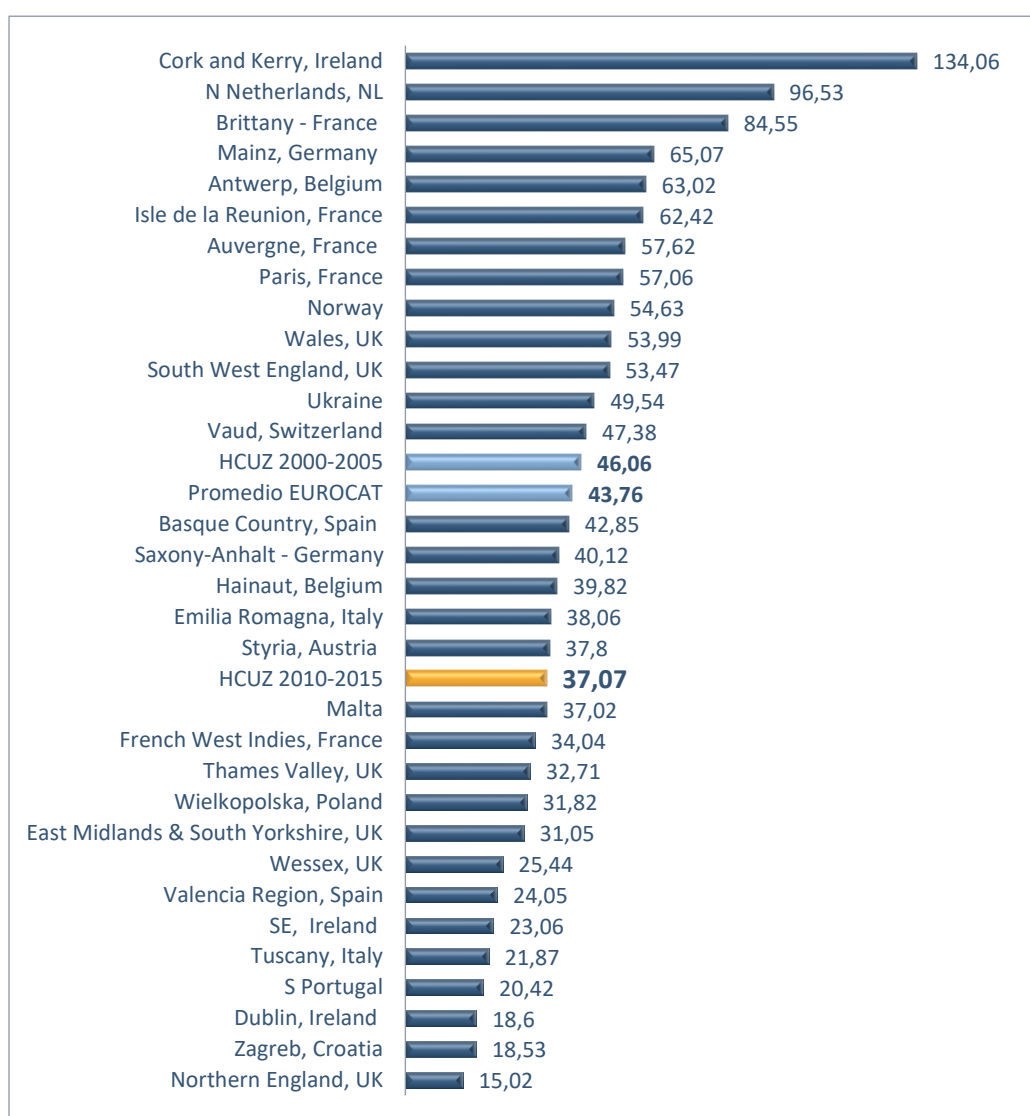


Figura 42. Representación de prevalencias de malformaciones de extremidades en regiones del estudio EUROCAT, estudio previo HCU en años 2000-2005 y estudio actual HCU 2010-2015.

Si se realiza la comparación con cada malformación de extremidades de manera aislada se observan resultados similares a lo publicado en Europa, sin diferencias estadísticamente significativas (tabla 118).

Si se compara la prevalencia de reducción de extremidades en recién nacidos con lo publicado en el estudio ECEMC en el año 2012⁽¹⁹⁶⁾, se observa una prevalencia muy similar con la media de los datos de las diferentes comunidades autónomas, siendo esta de 3,92 frente al 3,75 de cada 10.000 recién nacidos que se obtiene en el estudio actual.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Extremidades	57	0	3	60	37,07	43,76	1,02	N.S.
Reducción de extremidad	6	0	4	11	6,80	5,52	0,30	N.S.
Talipes equinovaro	18	0	2	20	12,36	11,16	0,13	N.S.
Displasia de cadera	20	0	0	20	12,36	11,31	0,10	N.S.
Polidactilia	15	0	0	15	9,27	9,59	0,01	N.S.
Sindactilia	4	0	0	4	2,47	4,20	0,71	N.S.

Tabla 118. Resultados de fetos con malformaciones de extremidades, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

- Malformaciones musculoesqueléticas

Distribución de malformaciones musculoesqueléticas

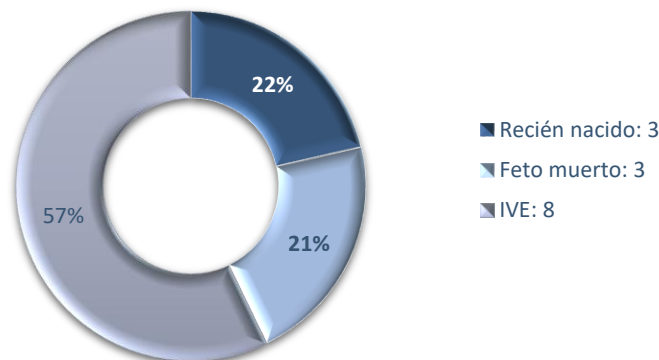


Figura 43. Distribución de malformaciones musculoesqueléticas en HCU 2010-2015: recién nacido, feto muerto e IVEs.

La prevalencia de malformaciones musculoesqueléticas fue de 8,65 de cada 10.000 embarazos. Un 22% se dieron en recién nacidos, un 21% entre fetos muertos y un 57% entre IVEs (figura 43).

El porcentaje diagnóstico de las malformaciones musculoesqueléticas fue del 78,6%, tasa que queda disminuida por el bajo porcentaje de diagnóstico de las craneosinostosis, tratándose del 33%. De forma contraria, se diagnosticaron el 100% de los casos afectos de displasia tanatofórica y de acondroplasia. Se observa un excelente diagnóstico prenatal para las patologías graves de afectación musculoesquelética.

En el grupo de “otras anomalías musculoesqueléticas” se incluyeron tres fetos afectos de osteogénesis imperfecta con diagnóstico prenatal y un recién nacido con distrofia muscular.

La prevalencia de malformaciones musculoesqueléticas en nuestro estudio al aplicar los criterios de inclusión de EUROCAT fue de 4,94 de cada 10.000 embarazos. Se observan resultados similares, diferencias no estadísticamente significativas, con los publicados en el estudio EUROCAT. No se encontraron datos específicos en EUROCAT en los años 2010 a 2015 para realizar la comparación con la prevalencia de displasia tanatofórica ni craneosinostosis. En la serie actual no se diagnosticó ningún feto con alteración por bridas amnióticas.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM+ IVE N	RN+FM+ IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Musculoesquelética	1	2	5	8	4,94	5,29	0,02	N.S.
Displasia tanatofórica	0	1	1	2	1,24	-	-	-
Acondroplasia	0	1	4	5	3,09	-	-	-
Craneosinostosis	2	1	0	3	1,85	2,82	0,33	N.S.
Bridas amnióticas	0	0	0	0	0,00	0,56	0,56	N.S.

Tabla 119. Resultados de fetos con malformaciones musculoesqueléticas, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

- Otras malformaciones

La prevalencia total del heterogéneo grupo de “otras malformaciones” fue de 14,2 de cada 10.000 embarazos. El diagnóstico prenatal varió en dependencia de la patología, tratándose del 100% para los siameses (1 caso encontrado en la serie actual), del 66,7% para los casos de *situs inversus* y del 0% para las afecciones de la piel, como cabe esperar por la limitación ecográfica que supone su visualización.

Se clasificaron en este grupo fetos afectados de quistes en diferentes distribuciones con visualización ecográfica prenatal, así como IVEs o fetos muertos polimalformados y un feto afecto de síndrome de Body Stalk. Este último se trata de una afectación con muy baja incidencia y un pronóstico letal y se caracteriza por evisceración de los órganos abdominales y torácicos dentro de una membrana compuesta de amnios y peritoneo ^(198, 199). Suelen asociar grandes defectos craneales complejos, encefalocele, hendiduras faciales, defectos del tórax y/o abdomen y el cordón umbilical puede estar totalmente ausente o extremadamente corto ⁽²⁰⁰⁾.

En la tabla 120 se observa la comparación de prevalencias del estudio actual con lo publicado en EUROCAT, siendo los resultados similares sin diferencias estadísticas.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Otras malformaciones	7	0	1	8	4,94	2,55	2,24	N.S.
<i>Situs inversus</i>	2	0	1	3	1,85	0,74	1,67	N.S.
Siameses	0	0	1	1	0,62	0,17	1,19	N.S.
Alteraciones en la piel	6	0	0	6	3,71	1,64	2,61	N.S.

Tabla 120. Resultados de fetos con otras malformaciones, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

- Síndromes teratogénicos

La prevalencia total fue de 5,56 de cada 10.000 embarazos, con una distribución de seis casos en recién nacidos y tres en fetos sometidos a IVEs.

Se debe de tener en cuenta que en el subgrupo de “infecciones maternas con malformación” a la hora de presentar los resultados se detallan todos los fetos afectos de malformación en los que la madre presentara alguna infección. A la hora de comparar estos resultados con el estudio EUROCAT solo se incluyeron aquellos casos donde se ha demostrado una relación directa teratógena de infección materna con malformación fetal.

Se ha demostrado relación teratógena por la infección materna en dos fetos afectos por CMV materno, sífilis congénita y parvovirus. Encontramos una prevalencia mayor de infecciones maternas que afectan con malformación en nuestro estudio que en otras series, estadísticamente significativo ($p < 0,05$), probablemente por tratarse de centro de referencia para otros hospitales. En la serie actual no se encontraron casos de síndrome alcohólico fetal, ni de síndrome por valproato, presentando ambos prevalencias muy bajas en el estudio europeo.

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Síndromes teratogénicos con malformación	2	0	2	4	2,47	1,53	0,58	N.S.
Síndrome alcohólico fetal	0	0	0	0	0,00	0,62	0,62	N.S.
Síndrome por valproato	0	0	0	0	0,00	0,04	0,04	N.S.
Infecciones maternas que afectan con malformación	2	0	2	4	2,47	0,76	3,85	<0,05

Tabla 121. Resultados de fetos con síndromes teratogénicos, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

- Síndromes genéticos o microdeleciones

La prevalencia de síndromes genéticos o microdeleciones fue de 11,7 de cada 10.000 embarazos, quedando distribuidos: 63% (12 casos) en recién nacidos y 37% (7 casos) en IVEs.

Al comparar estos resultados (ajustados) con la prevalencia media europea se observan diferencias importantes, estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Probablemente se expliquen por diferencias en los criterios de inclusión, siendo más laxos y por ello registrándose un mayor número de casos en la serie actual. Si lo comparamos con el estudio previo de 2000-2005 del HCU se observa igualmente una prevalencia muy superior a este, con una tasa de 3,29 de cada 10.000 embarazos (4 casos en los 6 años a estudio) con diferencias altamente significativas ($p < 0,001$).

	RN N	Feto muerto N	IVE N	RN+FM +IVE N	RN+FM +IVE Preva- lencia	EUROCAT	Chi Cuadrado	Significación estadística
Síndromes genéticos o microdeleciones	12	0	7	19	11,7	6,05	5,28	<0,05

Tabla 122. Resultados de fetos con síndromes genéticos o microdeleciones, prevalencia total y comparación con estudio EUROCAT.

7.4.2. Cromosomopatías

La prevalencia de cromosomopatías patológicas en el presente estudio fue de 67,34 casos de cada 10.000 embarazos. Se excluyen únicamente aquellas consideradas como “otras cromosomopatías no patológicas”. Se tiene en cuenta las cromosomopatías excluyendo los “síndromes genéticos y microdeleciones”.

De los 109 afectados de cromosomopatía patológica tan solo el 15% de los casos nacieron: 12 de ellos con diagnóstico de síndrome de Down, 3 afectos de síndrome

de Klinefelter y 5 con otras cromosomopatías. El 7,3% de los fetos fallecieron y en el 78% se interrumpió el embarazo.

Distribución de fetos con cromosomopatías

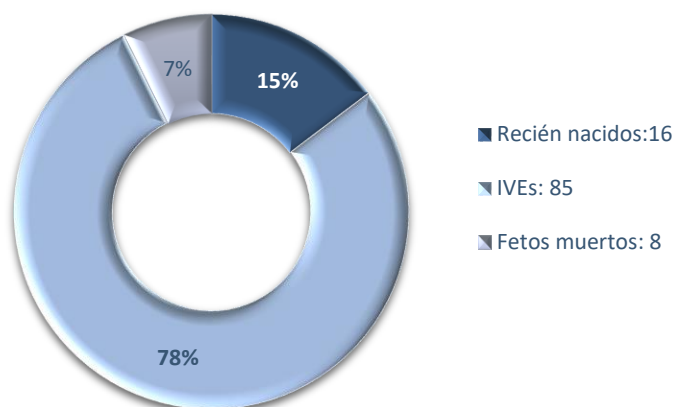


Figura 44. Distribución de fetos con cromosomopatías en el estudio de HCU 2010-2015. Se excluyen aquellas sin repercusión patológica.

Se diagnosticaron de manera prenatal un 89% de las cromosomopatías, coincidiendo estos resultados con los porcentajes de diagnóstico prenatal de cromosomopatías publicados en otras series⁽⁴⁷⁾.

En la tabla 123 y figura 45 se muestran los datos globales de prevalencia de cromosomopatías en las diferentes regiones del estudio EUROCAT, así como el estudio realizado en el HCU en 2000-2005 y nuestro estudio actual 2010-2015, así como la comparación estadística de los resultados obtenidos.

La prevalencia publicada por EUROCAT fue de 41,90 de cada 10.000 embarazos (diferencia altamente significativa [$p < 0,001$]) y en el estudio previo⁽⁸⁶⁾ realizado en la misma área en los años 2000-2005 fue de 47,6 de cada 10.000 embarazos ($p < 0,05$). Estas diferencias se justifican al tratarse en la actualidad el HCU un centro de referencia para diferentes centros públicos y privados, remitiéndose exclusivamente aquellos embarazos de riesgo y con marcadores de malformación cromosómica, lo

que aumenta la prevalencia. Así mismo, se debe tener en cuenta que los diagnósticos cada vez se realizan de manera más precoz por lo que algunos de los casos sometidos a IVE podrían haber resultado en abortos espontáneos.

Región	Total N	RN N	FM N	IVE N	Total N	Prevalencia Tasa x 10000	Chi-cuadrado	Significación estadística
Styria, Austria	51.848	63	3	127	193	37,22	18,75	<0,001
Antwerp, Belgium	126.942	289	11	218	518	40,81	12,77	<0,001
Hainaut, Belgium	72.836	77	5	185	267	36,66	19,86	<0,001
Zagreb, Croatia	38.319	44	1	30	75	19,57	99,24	<0,001
Auvergne, France	67.509	72	6	258	336	49,77	3,87	<0,05
Brittany - France	179.180	173	15	675	863	48,16	4,98	<0,05
French West Indies, France	57.877	113	25	206	344	59,44	0,30	N.S.
Isle de la Reunion, France	86.027	119	15	237	371	43,13	9,75	<0,01
Paris, France	156.315	181	29	944	1154	73,83	1,41	N.S.
Mainz, Germany	16.136	37	7	51	95	58,87	0,39	N.S.
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	114	6	194	314	30,58	35,74	<0,001
Cork and Kerry, Ireland	58.856	260	33	55	348	59,13	0,34	N.S.
Dublin, Ireland	83.349	202	56	0	258	30,95	34,53	<0,001
SE, Ireland	37.294	132	22	2	156	41,83	11,37	<0,001
Emilia Romagna, Italy	232.811	344	4	511	859	36,90	19,38	<0,001
Tuscany, Italy	174.707	177	11	530	718	41,10	12,36	<0,001
Malta	25.660	70	8	0	78	30,40	36,35	<0,001
N Netherlands, NL	98.627	158	26	208	392	39,75	14,36	<0,001
Norway	366.287	526	47	633	1206	32,93	28,64	<0,001
Wielkopolska, Poland	227.862	380	1	-	381	16,72	131,67	<0,001
S Portugal	107.748	80	5	137	222	20,60	89,92	<0,001
Basque Country, Spain	101.756	56	3	516	575	56,51	0,90	N.S.
Valencia Region, Spain	281.044	258	16	757	1031	36,68	19,82	<0,001
Vaud, Switzerland	49.600	101	7	227	335	67,54	0,23	N.S.
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	351	39	475	865	37,94	17,41	<0,001
Northern England, UK	198.385	429	69	548	1046	52,73	2,26	N.S.
South West England, UK	304.848	677	80	907	1664	54,58	1,50	N.S.
Thames Valley, UK	182.846	283	51	554	888	48,57	4,68	<0,05
Wales, UK	208.382	509	31	447	987	47,36	5,60	<0,05
Wessex, UK	185.129	381	51	656	1088	58,77	0,40	N.S.
Ukraine	187.134	281	5	89	375	20,04	94,86	<0,001
Total EUROCAT	4.296.029	6.937	688	10.377	18.002	41,90	11,28	<0,001
HCU 2000-2005	15.951			64	76	47,65	5,37	<0,05
HCU 2010-2015	16.186	15	7	81	103	63,64		

Tabla 123. Número, prevalencia (tasa por cada 10.000 nacidos vivos, feto muerto e IVEs) y comparación estadística de prevalencias del total de cromosomopatías en todas las regiones europeas participantes en el estudio EUROCAT en 2010-2015, estudio de HCU de 2000-2005 y estudio actual de HCU de 2010-2015.

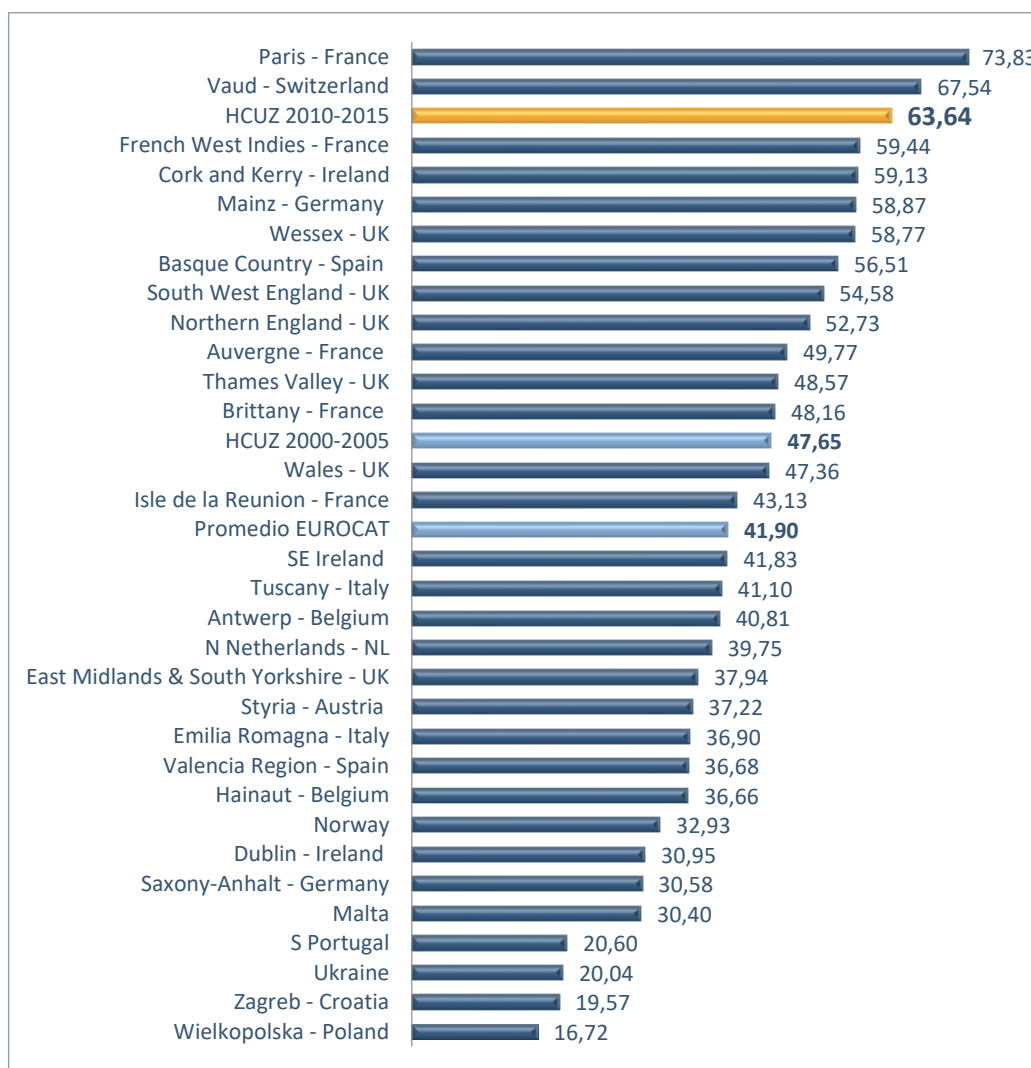


Figura 45. Prevalencia de cromosomopatías cada 10.000 embarazos de regiones participantes en estudio EUROCAT, promedio EUROCAT en años 2010-2015, estudio realizado en HCU 2000-2005 y estudio actual de HCU 2010-2015.

La prevalencia más elevada se observa en la región de París (Francia), seguida de los registros de Suiza, ocupando el tercer lugar nuestro estudio actual con una prevalencia de cromosomopatía de 63,65 fetos de cada 10.000 embarazos (se excluyen los diagnósticos de “otras cromosomopatías” para realizar la comparación con Europa). Llama la atención que mientras que en la comparación de prevalencia total de defectos congénitos nuestro estudio se encontraba en noveno lugar, al centrarnos

únicamente en cromosomopatías se asciende hasta el tercer puesto más frecuente. Esto indica que en el presente estudio existe una elevada incidencia de cromosomopatías con respecto al total de malformaciones congénitas en relación al resto de regiones, lo que puede explicarse por los motivos previamente comentados.

Respecto al estudio previo del HCU 2000-2005, también se observa un aumento desde 47,65 a 63,64 fetos con cromosomopatías de cada 10.000 embarazos, diferencias probablemente significativas ($p < 0,05$) justificadas previamente.

Las prevalencias más bajas obtenidas, como ocurre con el total de defectos congénitos, son las correspondientes a los registros de Polonia, Croacia y Portugal. Cabe esperar que existan deficiencias en el registro, ya que no está justificada la menor prevalencia de cromosomopatías y defectos congénitos en estas áreas. Destacan los datos de Ucrania y Malta, donde presentan una prevalencia de cromosomopatías muy baja (20 y 30,4 de cada 10.000 embarazos, respectivamente) frente a prevalencias de malformaciones congénitas totales mucho más elevadas (250 y 301 de cada 10.000 embarazos). La tasa de prevalencia total parece acorde con los resultados publicados en Europa, siendo la tasa de cromosomopatías muy inferior, lo que puede suponer un infradiagnóstico de cromosomopatías en estos países o una menor incidencia real.

Al comparar nuestro estudio con la prevalencia de cromosomopatías de otras regiones se aprecia una similitud sin diferencias estadísticas con los resultados descritos en las regiones de París, Antillas francesas, Suiza, Cork y Kerry en Irlanda, Mainz (Alemania), Wessex (Reino Unido), País Vasco y los registros del norte y sudeste de Inglaterra. Las cifras de prevalencia total de defecto congénito y de malformaciones estructurales son similares a las regiones de París, Suiza, Antillas francesas y Cork y Kerry (Irlanda). Con estos resultados podemos concluir que estas son las regiones que más se aproximan en prevalencia global a nuestros datos.

Región	Total N	IVE/DC %	IVE cro N	Total cro N	IVE/cro %	IVE/Total Tasa x 10000	Cromo Tasa x 10000
Styria, Austria	51.848	17,26	127	193	65,80	24,49	37,22
Antwerp, Belgium	126.942	11,66	218	518	42,08	17,17	40,81
Hainaut, Belgium	72.836	20,48	185	267	69,29	25,40	36,66
Zagreb, Croatia	38.319	10,25	30	75	40,00	7,83	19,57
Auvergne, France	67.509	19,77	258	336	76,79	38,22	49,77
Brittany - France	179.180	21,42	675	863	78,22	37,67	48,16
French West Indies, France	57.877	27,11	206	344	59,88	35,59	59,44
Isle de la Reunion, France	86.027	20,48	237	371	63,88	27,55	43,13
Paris, France	156.315	31,19	944	1.154	81,80	60,39	73,83
Mainz, Germany	16.136	12,97	51	95	53,68	31,61	58,87
Saxony-Anhalt - Germany	102.694	11,78	194	314	61,78	18,89	30,58
Cork and Kerry, Ireland	58.856	4,68	55	348	15,80	9,34	59,13
Dublin, Ireland	83.349	0,00	0	258	0,00	0,00	30,95
SE, Ireland	37.294	1,74	2	156	1,28	0,54	41,83
Emilia Romagna, Italy	232.811	14,87	511	859	59,49	21,95	36,90
Tuscany, Italy	174.707	23,62	530	718	73,82	30,34	41,10
Malta	25.660	0,00	0	78	0,00	0,00	30,40
N Netherlands, NL	98.627	14,04	208	392	53,06	21,09	39,75
Norway	366.287	15,31	633	1.206	52,49	17,28	32,93
Wielkopolska, Poland	227.862	-	-	381	-	-	16,72
S Portugal	107.748	22,00	137	222	61,71	12,71	20,60
Basque Country, Spain	101.756	31,99	516	575	89,74	50,71	56,51
Valencia Region, Spain	281.044	21,57	757	1.031	73,42	26,94	36,68
Vaud, Switzerland	49.600	21,96	227	335	67,76	45,77	67,54
East Midlands & South Yorkshire, UK	228.021	22,68	475	865	54,91	20,83	37,94
Northern England, UK	198.385	24,45	548	1.046	52,39	27,62	52,73
South West England, UK	304.848	20,68	907	1.664	54,51	29,75	54,58
Thames Valley, UK	182.846	25,15	554	888	62,39	30,30	48,57
Wales, UK	208.382	15,95	447	987	45,29	21,45	47,36
Wessex, UK	185.129	32,16	656	1.088	60,29	35,43	58,77
Ukraine	187.134	13,72	89	375	23,73	4,76	20,04
Total EUROCAT	4.296.029	18,75	10.377	18.002	57,64	24,15	41,90
HCU 2000-2005	15.951	32,95	64	76	84,21	40,12	47,65
HCU 2010-2015	16.186	30,06	81	103	78,64	50,04	63,64

Tabla 124. Prevalencia del total de cromosomopatías, IVEs según diagnóstico prenatal de defecto congénito, de cromosomopatías y tasa de IVEs según cromosomopatías en todas las regiones europeas participantes en el estudio EUROCAT en años 2010-2015, estudio previo en HCU en 2000-2005 y estudio actual HCU años 2010-2015.

En la tabla 124 se valora la relación existente entre IVEs realizadas por diagnóstico de defecto congénito, por cromosomopatía, la tasa total de IVE por cromosomopatías y la tasa de cromosomopatías por cada 10.000 embarazos en las diferentes regiones

del estudio EUROCAT, comparándose con nuestros resultados y con los obtenidos en el estudio previo en HCU de los años 2000-2005.

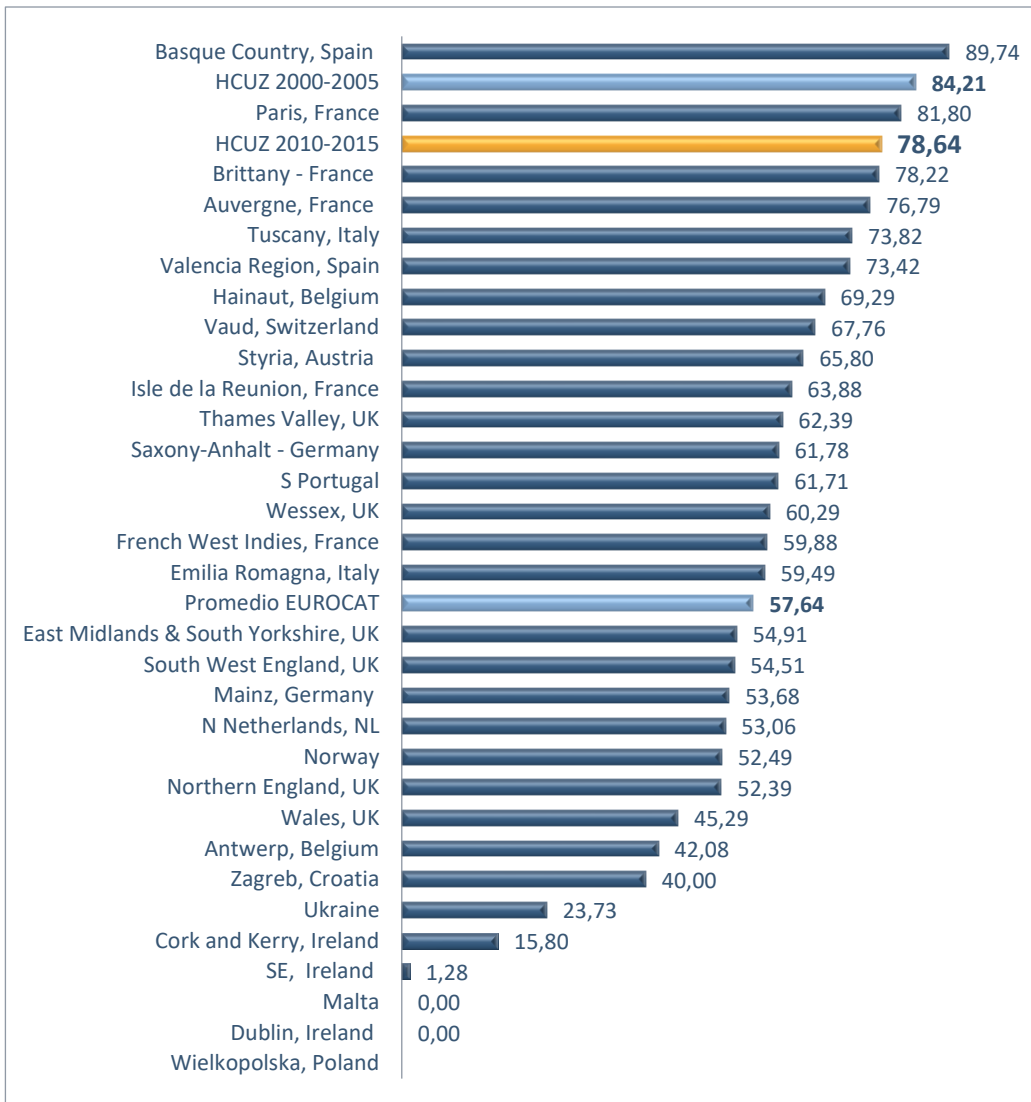


Figura 46. Porcentaje de IVEs tras diagnóstico prenatal de cromosomopatías en embarazos en regiones participantes en el estudio EUROCAT 2010-2015, promedio EUROCAT, estudio previo HCU 2000-2005 y estudio HCU durante periodo 2010-2015.

Se observa que las regiones con mayor proporción de IVEs (mayor del 70% de IVEs en fetos con diagnóstico de cromosomopatía) son: País Vasco (España), estudio del HCU de 2000-2005, París (Francia), HCU de 2010-2015, la Bretaña francesa, Auvernia (Francia), Toscana (Italia) y Valencia (España). Nuestro estudio se encuentra en segundo puesto después del País Vasco de los 31 registros europeos, con un 78% de los embarazos interrumpidos en el momento de diagnóstico de cromosomopatía. Estas cifras son similares a lo publicado en los registros españoles con un 89,7% para País Vasco y un 73,42% para Valencia.

Como cabe esperar las regiones con menor porcentaje de IVEs son aquellas con la legislación más estricta, como son Irlanda (donde solo se permite antes de la semana 12 de gestación, por lo que el diagnóstico prenatal puede no haberse realizado por falta de marcadores de alarma en este estrecho periodo) y en Malta (donde el aborto no está permitido en ningún momento del embarazo).

	HCU 2010-2015		HCU 2000-2005 Prev x 10000	EUROCAT Prev x 10000	Chi-cuadrado HCU	Significación estadística HCU	Chi-cuadrado EUROCAT	Significación estadística EUROCAT
	Total N	Prev x 10000						
Síndrome Down /T21	70	43,25	28,84	23,65	7,20	<0,01	16,24	<0,001
Síndrome Patau /T13	5	3,09	3,13	2,14	0,00	N.S.	0,42	N.S.
Síndrome Edward /T18	20	12,36	9,40	5,72	0,93	N.S.	7,71	<0,01
Síndrome Turner	4	2,47	1,88	2,47	0,19	N.S.	0,00	N.S.
Síndrome Klinefelter	4	2,47	2,51	0,60	0,00	N.S.	5,83	<0,05
Otras cromosomopatías	6	3,71				-		-
Otras cromosomopatías sin repercusión patológica	11	6,80				-		-
TOTAL	120	74,14				-		-
TOTAL (mismas EUROCAT)	103	63,64	45,77	34,59	6,98	<0,01	24,40	<0,001

Tabla 125. Prevalencias de cromosomopatías en estudio actual HCU 2010-2015, estudio previo 2000-2005 y registro EUROCAT y comparación estadística con estudio actual.

En la tabla 125 se muestran los resultados específicos de cada cromosomopatía en los seis años a estudio (2010-2015) en el HCU y se compara con los resultados de los años 2000-2005 de la misma área sanitaria y lo publicado en EUROCAT en el mismo periodo que nuestro estudio actual, contabilizando nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs.

La prevalencia de cromosomopatía entre los años 2010-2015 en HCU fue de 74,14 de cada 10.000 embarazos (recién nacido diagnosticado en la primera semana de vida, feto muerto e IVEs), ajustando a 63,64 para realizar la comparación con otros estudios. Estos resultados muestran una tasa de prevalencia de cromosomopatías mucho mayor que lo publicado en estudio previo en HCU y a nivel europeo en estudio EUROCAT con prevalencias de 45,77 y 34,59 de cada 10.000 embarazos, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$ y $p < 0,001$ respectivamente).

En los casos descritos de síndrome de Down se observa una gran diferencia, casi el doble, con lo publicado en Europa con tasas de 43,25 frente a 23,65 de cada 10.000 embarazos. Si lo comparamos con el estudio previo, años 2000-2005, se aprecia un aumento considerable en los fetos afectados de síndrome de Down, aumentando la prevalencia del 28,84 al 43,25 de cada 10.000 actual, con diferencias significativas.

Ocurre de manera similar con los casos de síndrome de Edward y Klinefelter, con una mayor prevalencia en nuestro estudio de 12,3 y 2,47 de cada 10.000 embarazos frente a lo publicado en Europa de 5,72 y 0,6 de cada 10.000 respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$ y $p < 0,05$ respectivamente). Al compararlo con los resultados del estudio previo en nuestra población se muestra una similitud para el síndrome de Edward de 9,40 a 12,36 de cada 10.000 en nuestro estudio y de Klinefelter, siendo de 2,5 frente a 2,47 de cada 10.000 sin significación estadística para estas diferencias.

Al analizar los resultados de síndrome de Patau se muestra una semejanza sin diferencias estadísticas con los resultados europeos: 3,09 en nuestro estudio frente a 2,14 de cada 10.000 embarazos. Es similar, así mismo, con el estudio previo del HCU en 2000-2005, con valores de 3,13 de cada 10.000 embarazos.

Por último, los resultados más similares (sin diferencias estadísticas) se encuentran en el síndrome de Turner, con valores de 2,47 para nuestro estudio, 1,88 para estudio HCU 2000-2005 y 2,47 de cada 10.000 embarazos para Europa.

Las diferencias son amplias, aunque no presentan significación estadística en la mayoría de los casos al comparar con estudio previo en misma población. Es complicado encontrar una justificación: probablemente algunas de estas diferencias se deban a errores aleatorios por tamaño muestral reducido, sobre todo en enfermedades menos frecuentes como pueden ser el síndrome de Edward, Klinefelter o Turner. También pueden existir variaciones originadas por defectos en la recogida o pérdida de información, como ocurre en casos de abortos espontáneos entre las semanas 12 y 20 de gestación, especialmente en aquellos países en los que la legislación es más estricta. Cabe suponer que en estos países se pierdan casos por la falta de realización de cariotipo en el caso de terminar los embarazos como aborto espontáneo, por lo tanto, no quedan contabilizados y se presenta una disminución de la prevalencia. La justificación de mayor peso la encontramos por ser el HCU centro de referencia de otros hospitales y de centros privados, realizando estudio y seguimiento de embarazos complejos, lo que aumenta la prevalencia de manera significativa.

En la tabla 126 se presentan las tasas por cada 10.000 embarazos de los diversos tipos de cromosopatías en una selección de regiones participantes en el estudio EUROCAT en los años 2010-2015 y en el estudio realizado en Zaragoza del 2000-2005. Se compara las regiones con mayor similitud en tasas de prevalencias con

nuestro estudio, regiones de España y Portugal registradas en EUROCAT y valores extremos para comparación de resultados.

	N	T21	T13	T18	45X0	47XXY	Total
Zaragoza 2010-2015	16.186	43,25	3,09	12,36	2,47	2,47	63,64
Zaragoza 2000-2005	15.951	28,85	3,15	9,41	1,93	2,54	47,66
País Vasco (España)	101.756	34,10	3,24	8,94	2,95	0,98	56,51
Valencia (España)	281.044	24,98	1,42	4,66	1,60	0,68	36,68
París (Francia)	156.315	41,58	4,48	13,24	4,16	1,28	73,83
Antillas francesas (Francia)	57.877	35,25	2,76	11,40	3,28	0,86	59,44
Suiza	49.600	33,87	3,83	9,48	5,44	1,81	67,54
Cork y Kerry (Irlanda)	58.856	40,10	3,23	6,80	2,21	0,34	59,13
Mainz (Alemania)	16.136	37,18	3,72	8,68	2,48	0,00	58,87
Portugal	107.748	12,34	1,02	2,32	1,86	0,46	20,60
Polonia	227.862	13,39	0,39	0,88	0,35	0,04	16,72
Croacia	38.319	15,40	1,30	2,09	0,00	0,26	19,57
Total EUROCAT	4.296.029	23,65	2,14	5,72	2,47	0,60	41,90

Tabla 126. Prevalencia por 10.000 embarazos de diversas cromosomopatías en diferentes regiones participantes en estudio EUROCAT en el mismo periodo a estudio y en estudio previo en HCU en años 2000-2005.

En general se observa que cuanto más avanzado es el área sanitaria en que se realiza el estudio y cuando existe la posibilidad de IVE, se encuentra mayor tasa de cromosomopatías. La prevalencia promedio en EUROCAT es de 41,90 de cada 10.000 embarazos, disminuyendo esta, si solo se tiene en cuenta las cromosomopatías seleccionadas a 34,59 de cada 10.000 embarazos. Llama la atención las diferencias encontradas entre los diferentes registros de cromosomopatías. La tasa más alta la encontramos en París (Francia), alcanzando 73,83 de cada 10.000 embarazos, siendo la más baja la de Polonia con tasas de 16,72 de cada 10.000. Otros países con tasas inferiores a 20 de cada 10.000 son Croacia, Ucrania, Portugal y los países con legislación más estricta para el aborto, en los que las tasas se encuentran en torno a 30 de cada 10.000 embarazos afectados de cromosomopatías. En la mayoría de los registros la distribución de prevalencia de cromosomopatías es similar con la de

mayor prevalencia para síndrome de Down, seguido de Edward, Patau y finalmente Turner y Klinefelter, con escasa prevalencia registrada.

Creemos que la menor prevalencia de Irlanda y Malta puede ser debida a que las cromosomopatías graves y aquellas asociadas a otras malformaciones mayores graves terminan como abortos espontáneos no registrados o incluso que se interrumpa el embarazo fuera de sus países de procedencia, disminuyendo la prevalencia en esas regiones y por lo tanto aumentándola en otras. Son tan grandes las diferencias encontradas con prevalencia de síndrome de Down, con un límite superior en torno a 40 de cada 10.000 embarazos y límite inferior en torno a 15 de cada 10.000, que solo se explican por deficiencias en el registro.

En la tabla 126 y las figuras 47 a 49 queda registrada la prevalencia de síndrome de Down, Patau y Edward en una selección de países del estudio EUROCAT. Se observa como en las tres cromosomopatías la mayor similitud de prevalencia con nuestros resultados se observa en los datos obtenidos en París (Francia).

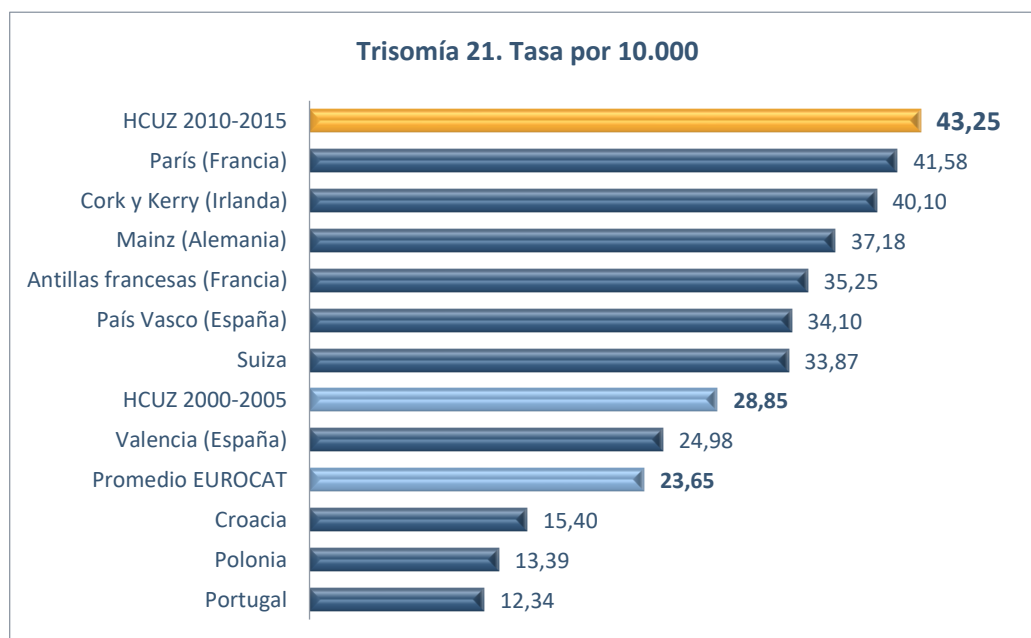


Figura 47. Prevalencia de cada 10.000 embarazos de síndrome de Down en nuestro estudio, regiones de EUROCAT y estudio previo en HCU en 2000-2005.

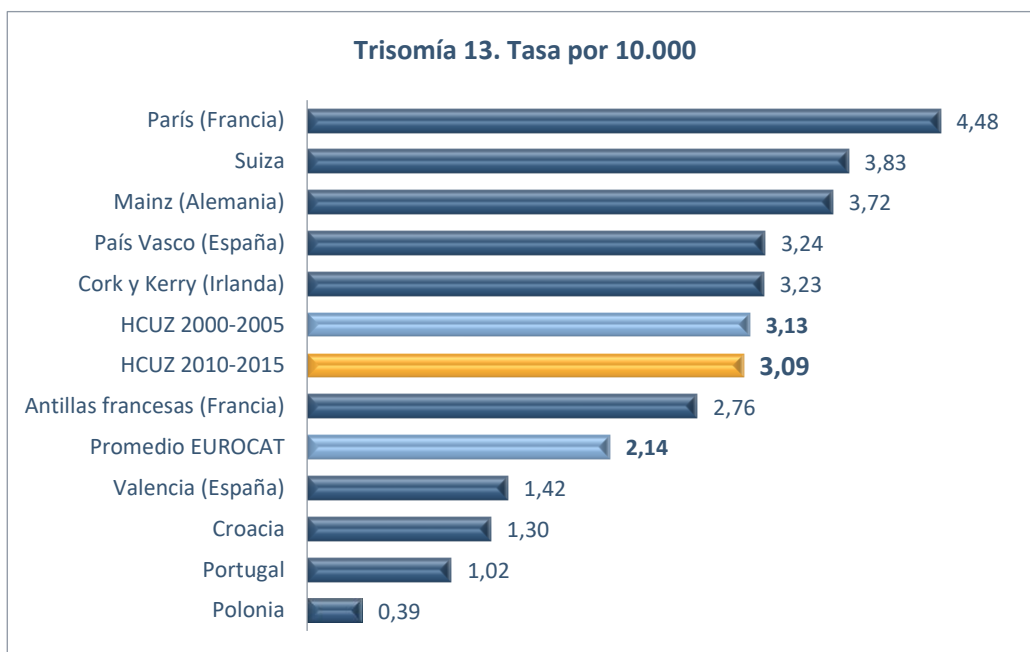


Figura 48. Prevalencia de cada 10.000 embarazos de síndrome de Patau en nuestro estudio, regiones de EUROCAT y estudio previo en HCU en 2000-2005.

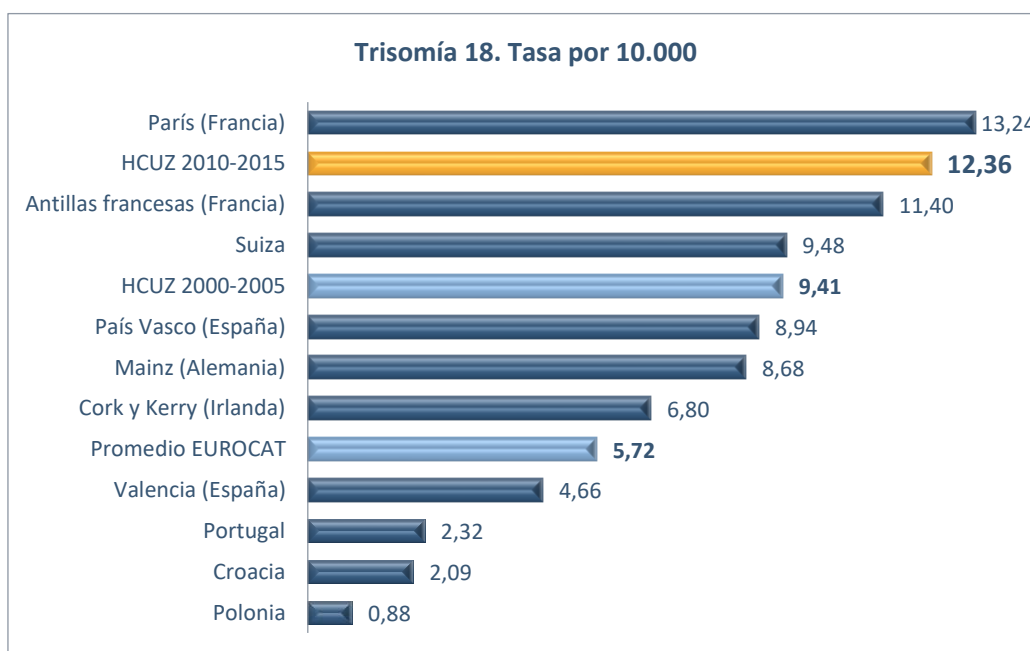


Figura 49. Prevalencia de cada 10.000 embarazos de síndrome de Edward en nuestro estudio, regiones de EUROCAT y estudio previo en HCU en 2000-2005.

En el análisis estadístico de los resultados presentado en la tabla 127, se comparan la prevalencia del estudio actual con la de los países seleccionados de EUROCAT y del estudio previo en HCU. En los casos afectos de síndrome de Down y cromosomopatías se observa unos resultados similares a los nuestros, sin diferencias estadísticamente significativas con los datos de las regiones del País Vasco, París (Francia), Antillas francesas (Francia), Suiza, Cork y Kerry (Irlanda) y Mainz (Alemania). Al realizar la comparación con el estudio previo en nuestra región, existe un aumento de la prevalencia de síndrome de Down de 28,85 en el periodo de 2000-2005 a 43,25 en nuestro estudio y de cromosomopatías de 47,66 a 63,64 de cada 10.000 embarazos, encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$ y $p < 0,05$ respectivamente).

	N	T21			Total Cromosomopatías		
		Tasa por 10.000	Chi cuadrado	Significación estadística	Tasa por 10.000	Chi cuadrado	Significación estadística
Zaragoza 2010-2015	16.186	43,25			63,64		
Zaragoza 2000-2005	15.951	28,85	7,19	<0,01	47,66	5,36	<0,05
País Vasco (España)	101.756	34,10	2,46	N.S.	56,51	0,90	N.S.
Valencia (España)	281.044	24,98	13,36	<0,001	36,68	19,82	<0,001
París (Francia)	156.315	41,58	0,07	N.S.	73,83	1,41	N.S.
Antillas francesas (Francia)	57.877	35,25	1,82	N.S.	59,44	0,30	N.S.
Suiza	49.600	33,87	2,60	N.S.	67,54	0,23	N.S.
Cork y Kerry (Irlanda)	58.856	40,10	0,25	N.S.	59,13	0,34	N.S.
Mainz (Alemania)	16.136	37,18	0,99	N.S.	58,87	0,39	N.S.
Portugal	107.748	12,34	77,43	<0,001	20,60	89,92	<0,001
Polonia	227.862	13,39	66,59	<0,001	16,72	131,67	<0,001
Croacia	38.319	15,40	50,37	<0,001	19,57	99,24	<0,001
Total EUROCAT	4.296.029	23,65	16,24	<0,001	41,90	11,28	<0,001

Tabla 127. Significación estadística de las diferencias observadas en la tasa total de cromosomopatías y de síndrome de Down entre estudio actual, estudio previo de 2000-2005 y selección de regiones o países representados en el estudio EUROCAT en el mismo periodo que estudio actual, 2010-2015.

Comparación diagnóstico prenatal e IVE de cromosopatías

Al analizar los resultados obtenidos en el estudio actual (Tabla 85. Cromosopatías, presente a su vez en la sección de “resultados”), observamos un diagnóstico prenatal en 108 de los 120 casos de cromosopatías, lo que supone el 90% de diagnóstico prenatal global. Se diagnosticaron 58 de 70 casos de síndrome de Down, un 82,9%. El resto de las cromosopatías presentaron un 100% de diagnóstico prenatal. Si tenemos en cuenta exclusivamente aquellas mujeres sometidas al programa de cribado completo (excluyendo las que denegaron la amniocentesis o embarazos sin controlar), la cifra desciende a 112 casos con cromosopatía con 108 de ellos diagnosticados, lo que corresponde a un 96,4% de diagnóstico prenatal de cromosopatía en casos en los que se ha llevado a cabo un programa de cribado completo.

Si comparamos estos resultados con el estudio realizado por Bescós ⁽⁸⁶⁾ en el HCU 2000-2005, vemos que son similares en el diagnóstico prenatal, con cifras de 88,16% para diagnóstico de cromosopatías y 82,60% para síndrome de Down. Si realizamos la comparación solo en mujeres sometidas al programa completo de cribado, se aprecia una mejoría a favor del estudio actual aumentando de un 92,96% en los años 2000-2005 al 96,15% actual.

Al comparar estas tasas diagnósticas con el promedio europeo se observan excelentes resultados en la presente serie, con resultados de diagnóstico de cromosopatías del 90% frente al 74,6% en Europa. Al comparar el diagnóstico prenatal de síndrome de Down encontramos unos muy buenos resultados: 88,16% en el presente estudio frente al 70,6% en Europa. En EUROCAT el promedio diagnóstico de síndrome de Patau y síndrome de Edward fue del 94,8% y 92,9% respectivamente, frente al 100% en nuestro estudio.

En nuestra serie de los 70 casos afectos de síndrome de Down, tres no tuvieron un adecuado control del embarazo, por lo que no se sometieron al programa de cribado

y cinco denegaron la realización de técnica de cribado invasiva. Los motivos por los que no se aceptaron la realización de técnica es el riesgo de aborto como complicación del procedimiento o por no estar dispuestos a someter a IVE por afección del feto de cromosomopatía. Los casos no diagnosticados de síndrome de Down mostraron riesgos en el programa de cribado inferior a 1/300 y no presentaron marcadores ecográficos ni malformaciones estructurales de alarma. Es por ello que en el propio programa de detección se asume que este porcentaje de casos puede no ser diagnosticado. Todos los casos con diagnóstico de trisomías del 21, 13, 18 y síndrome de Turner eligieron tras el diagnóstico IVE o fueron fetos muertos. Los tres casos de síndrome de Klinefelter eligieron seguir con el embarazo dado que no presentaban anomalías asociadas. La sospecha diagnóstica de uno de ellos era la afección de síndrome de Down, sin confirmación con técnica invasiva por denegación de los progenitores, con diagnóstico final de síndrome de Klinefelter.

Resulta complicado realizar la comparativa de las tasas de diagnóstico prenatal y de cromosomopatías de los diferentes países estudiados debido a la falta de datos aportados en el estudio EUROCAT sobre los casos diagnosticados prenatalmente y los que quedan registrados por diagnóstico neonatal temprano. Nos fijamos por ello en las tasas de IVE, entendiendo que aquellas patologías diagnosticadas son las susceptibles a interrumpir el embarazo. Se debe tener en cuenta que el resultado queda influido por la legislación propia de cada país para la finalización de la gestación, según gravedad de patología o edad gestacional y también por la decisión tomada por los progenitores, que puede variar según factores personales y culturales de cada región. Así mismo, se pierden los posibles diagnósticos tras denegación parental de realización de técnicas invasivas ante sospecha de cromosomopatías e incluso fetos sin diagnóstico por inclusión tardía en los programas de cribado por falta de solicitud de asistencia sanitaria de la gestante. Se debe tener en cuenta que los fetos muertos intraútero podían estar pendientes de realización de técnicas invasivas o realización de IVE.

En la tabla 128, figuras 50 y 51 queda representado el porcentaje de IVEs sobre el total de embarazos (recién nacidos, feto muerto e IVEs) afectos de trisomía del 21 y del total de cromosopatías. En el presente estudio se excluyen aquellas cromosopatías incluidas en el subgrupo “otras cromosopatías” para poder realizar la comparación con EUROCAT y con el estudio previo en HCU 2000-2005.

	N	T21			Total Cromosopatías		
		Casos IVE / Total	% IVE	Significación estadística	Casos IVE / Total	% IVE	Significación estadística
Zaragoza 2010-2015	16.186	57/70	81,43		81/103	78,64	
Zaragoza 2000-2005	15.951	38/46	82,61	N.S.	62/76	81,58	N.S.
País Vasco (España)	101.756	314/347	90,49	N.S.	516/575	89,74	N.S.
Valencia (España)	281.044	512/702	72,93	N.S.	757/1031	73,42	N.S.
París (Francia)	156.315	526/650	80,92	N.S.	944/1154	81,80	N.S.
Antillas francesas (Francia)	57.877	115/204	56,37	<0,001	206/344	59,88	<0,05
Suiza	49.600	122/168	72,62	N.S.	227/335	67,76	N.S.
Cork y Kerry (Irlanda)	58.856	33/236	13,98	<0,001	55/348	15,80	<0,001
Mainz (Alemania)	16.136	29/60	48,33	<0,001	51/95	53,68	<0,001
Portugal	107.748	82/133	61,65	<0,05	137/222	61,71	<0,05
Polonia	227.862	-	-	-	-	-	-
Croacia	38.319	19/59	32,20	<0,001	30/75	40,00	<0,001
Total EUROCAT	4.296.029	5709/10160	56,19	<0,001	10337/18002	57,42	<0,01

Tabla 128. Porcentaje de IVE sobre el total de embarazos en registro de regiones de EUROCAT 2010-2015, estudio actual HCU y estudio previo HCU 2000-2005.

La tasa de IVE en casos de síndrome de Down es del 81,43% en esta serie, bajando al 78,64% para el total de cromosopatías (este porcentaje aumenta si se contabilizan los casos de denegación). Estas cifras son claramente superiores al promedio EUROCAT con resultados de 56,59 % para síndrome de Down y 57,62% para el total de cromosopatías, con significación estadística ($p < 0,001$ y $p < 0,01$ respectivamente).

Los resultados más similares los encontramos con las regiones de País Vasco, Valencia, París (Francia), Suiza y con el estudio del HCU en años 2000-2005, con porcentajes de IVE para síndrome de Down y cromosomopatías en torno al 70-90%, sin diferencias estadísticamente significativas para estos resultados.

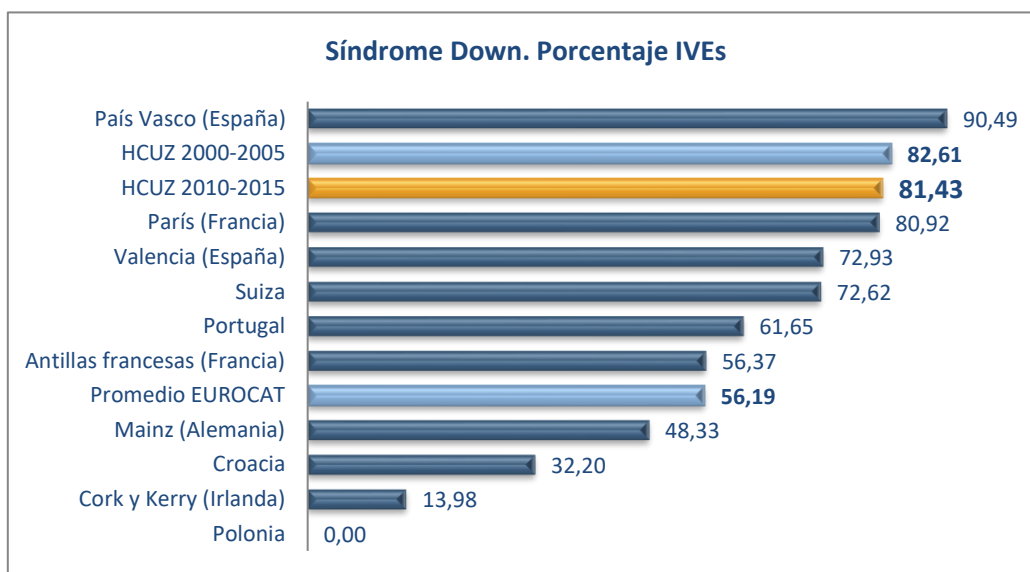


Figura 50. Porcentaje de IVEs sobre total de casos de trisomía del 21 en estudio propio, estudio HCU 2000-2005 y regiones de EUROCAT 2010-2015.

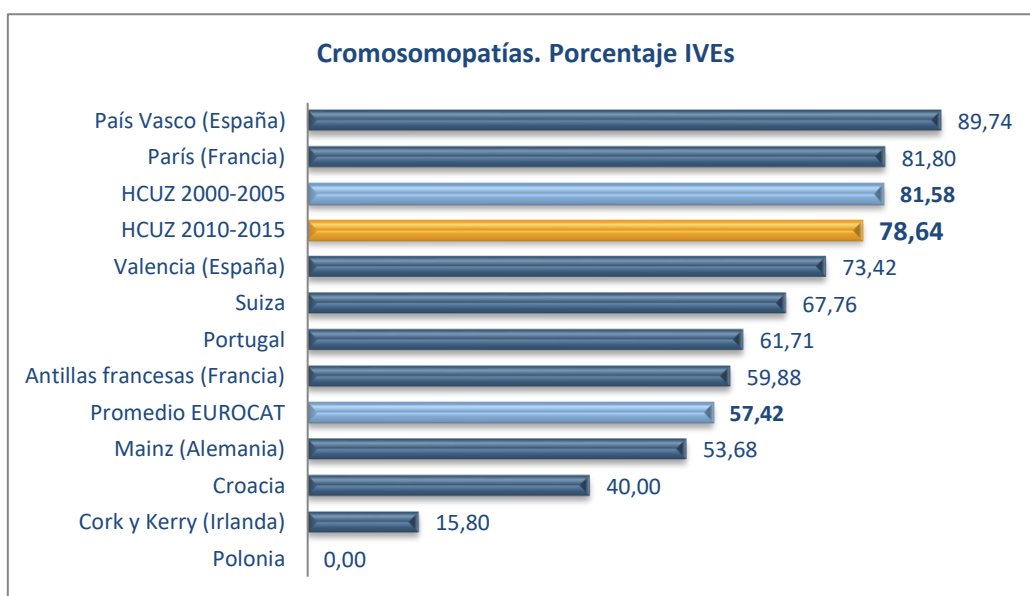


Figura 51. Porcentaje de IVE sobre total de casos de cromosomopatías en estudio propio, estudio HCU 2000-2005 y regiones de EUROCAT 2010-2015.

Se realiza una comparación de los resultados obtenidos en el estudio actual con lo publicado en el estudio ECEMC, donde se realiza una evolución temporal de la incidencia de síndrome de Down en diferentes comunidades autónomas españolas en diferentes periodos, según queda reflejado en la tabla 129. Se observa una tendencia lineal decreciente de recién nacidos con síndrome de Down que es estadísticamente significativa. En el estudio actual, años 2010-2015, se presenta una prevalencia de recién nacidos vivos afectados de síndrome de Down de 9,39 de cada 10.000 recién nacidos. Esta prevalencia es superior a lo publicado en el estudio ECEMC ⁽¹⁹⁶⁾ siendo la media, en el año 2011 (se utiliza este año de referencia por ser el que queda incluido en nuestro estudio), de 4,84 y la prevalencia más alta en Andalucía de 8,72 de cada 10.000 recién nacidos. Las diferencias de los resultados no son estadísticamente significativas para Andalucía, Aragón, Islas Baleares, Cantabria, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Galicia, La Rioja, Comunidad de Madrid y País Vasco.

	1980-1985	1986-2010	2011	Chi Cuadrado 2011	Significación estadística
Andalucía	15,37	12,19	8,72	0,05	N.S.
Aragón	-	9,17	0,00	0,00	N.S.
P. de Asturias	23,32	10,84	2,88	14,72	<0,001
Islas Baleares	4,47	8,70	0,00	0,00	N.S.
Canarias	12,85	8,87	3,24	11,67	<0,001
Cantabria	-	9,73	0,00	0,00	N.S.
Castilla la Mancha	15,63	11,52	4,22	6,33	<0,05
Castilla y León	14,68	10,94	5,75	2,30	N.S.
Cataluña	16,55	7,47	7,15	0,70	N.S.
Comunidad Valenciana	10,63	6,43	6,18	1,67	N.S.
Extremadura	15,13	9,41	4,21	6,37	<0,05
Galicia	12,63	7,04	0,00	0,00	N.S.
La Rioja	12,55	7,24	0,00	0,00	N.S.
Com. de Madrid	16,45	11,69	0,00	0,00	N.S.
Región de Murcia	22,13	11,48	2,46	19,52	<0,001
Com.Foral Navarra	14,78	15,56	-	-	-
País Vasco	13,60	7,28	5,02	3,80	N.S.
Andorra	-	0,00	-	-	-
Total	14,78	9,93	4,84	4,28	<0,05

Tabla 129. Frecuencia de Síndrome de Down por 10.000 RN por comunidades autónomas en tres periodos de tiempo ⁽¹⁹⁶⁾.

08

COMENTARIOS
FINALES

8. COMENTARIOS FINALES

Los defectos congénitos son un grupo de patologías de elevada importancia clínica y social debido a su frecuencia (que puede estimarse en torno a un 2-3% en recién nacidos a nivel mundial) ⁽¹⁾, a su impacto sobre la calidad de vida de pacientes y familiares y al coste económico que generan. Se debe tener en cuenta que este porcentaje podría aumentar al menos un 1% si se contabilizaran las IVEs.

La prevalencia de defectos congénitos mayores en nacidos vivos observada en el HCU en los años 2010-2015 fue de 263,7 de cada 10.000 nacimientos (2,6%), siendo la distribución para malformaciones estructurales de un 90% (383 casos) y el 10% para cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos (39 recién nacidos). La prevalencia de defectos congénitos en fetos (incluyendo recién nacidos, feto muerto y las interrupciones voluntarias de embarazo por presentar defecto congénito) ascendió a 619 fetos de cada 10.000 embarazos, con una distribución para defectos estructurales del 77% (480 fetos afectados) y el 23% (139 casos) para cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos. Se observa un aumento de la tasa de cromosomopatías en la distribución con respecto a recién nacidos, lo que indica que en proporción llegan menos embarazos a término una vez estén afectados de cromosomopatía, la mayor parte de ellos tras diagnóstico prenatal.

Para poder realizar la comparación de los resultados obtenidos con el registro europeo EUROCAT de cada grupo analizado, así como con el estudio previo del HCU de 2000-2005 se excluye de cada grupo el apartado “otras malformaciones” y se tiene en cuenta únicamente el diagnóstico principal de cada feto. Se observa con ello una prevalencia de defecto congénito en fetos de 315,70 de cada 10.000 embarazos.

La mayor tasa de prevalencia se obtuvo en las cromosomopatías, tratándose de 74,14 casos de cada 10.000. Sin embargo, al excluir de las mismas el subgrupo “otras malformaciones cromosómicas sin repercusión patológica” y “otras malformaciones

cromosómicas” la prevalencia desciende a 63,64 de cada 10.000 embarazos, considerándose entonces el grupo de malformaciones más frecuentes el de las cardiopatías congénitas (74,76 de cada 10.000 embarazos).

Al analizar la prevalencia por grupos de defectos congénitos se observa una prevalencia homogénea y sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a lo publicado en EUROCAT, excepto para anomalías del sistema digestivo, síndromes genéticos y microdeleciones y cromosomopatías. La mayor diferencia obtenida con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), se ha descrito en este último grupo, con prevalencia en el estudio actual de 63,64 y una media europea de 41,90 cromosomopatías de cada 10.000 embarazos. Esta alta tasa se justifica únicamente por ser el HCU centro de referencia para otros hospitales e incluso para sectores de la sanidad privada por lo que, al referirse únicamente los pacientes afectos se aumenta de manera importante la tasa de prevalencia. Se descarta la hipótesis de que existan otros factores de riesgo asociados que aumenten con tanta diferencia de prevalencia el riesgo poblacional de cromosomopatías.

Las mayores tasas de prevalencia en el estudio actual, después de las cromosomopatías y cardiopatías congénitas, fueron las anomalías del sistema urinario, extremidades y sistema nervioso, siendo muy similar en orden a lo publicado en Europa en el mismo periodo de tiempo.

En los seis años a estudio la tasa de diagnóstico prenatal global fue del 63%, diagnosticándose 194 de los 422 recién nacidos con malformación. Todos los pacientes sometidos a IVE o los fetos muertos se asumen como diagnóstico prenatal. Al comparar este resultado con el obtenido en los años 2000-2005 se observa una mejoría del porcentaje diagnóstico, aumentando del 53,3% al 63%, por lo que se confirma el buen funcionamiento del programa de cribado, siendo cada vez más avanzado y exitoso y presentando una menor tasa de falsos negativos. Existe una gran variabilidad diagnóstica en dependencia de la patología. Se distinguieron once

patologías graves y complejas (anencefalia, encefalocele, espina bífida, hipoplasia de cavidades izquierdas, transposición de los grandes vasos, reducción de miembros, agenesia renal bilateral, hernia diafragmática, onfalocele y gastrosquisis), sobre las que se realizó un análisis específico, obteniendo muy buenos resultados diagnósticos (86%). Por ello se puede afirmar que en nuestro centro se emplea un programa de cribado que resulta eficaz y exitoso, especialmente para el diagnóstico prenatal de patologías graves y de compleja identificación. El conocimiento de estos datos es esencial para mejorar al máximo el diagnóstico prenatal.

La tasa de detección prenatal de cromosomopatías ha sido muy elevada, alcanzando el 96,15% cuando el feto fue sometido a la estrategia de cribado completa. Disminuye este porcentaje de detección para mujeres gestantes que realizaron un mal cumplimiento del control gestacional o rechazaron las pruebas complementarias invasivas. Al comparar estos resultados con los obtenidos en la misma población en los años 2000-2005 se observa una mayor tasa diagnóstica en la actualidad, aumentando del 82,60% al 88,16%. En el periodo 2000 a 2005 se realizaba entre el 20 y el 30% de técnicas invasivas, mientras que en el periodo de 2010 a 2015 es inferior al 10% gracias a la eliminación de la edad materna superior a 35 años y la generalización del cribado combinado del primer trimestre.

El porcentaje de defectos congénitos que finaliza mediante interrupción voluntaria del embarazo alcanza el 28,3%, cifra superior al promedio europeo (18,8%) y discretamente inferior a la descrita en la misma población en los años 2000-2005 (31,7%). Se debe de tener en cuenta que, a pesar de esta aparente disminución, al ser mucho más alta la tasa de defecto congénito el número de IVEs por cada 10.000 nacidos es muy superior al estudio previo y al promedio europeo. Si se tienen en cuenta exclusivamente los casos que habían sido diagnosticados prenatalmente (194 de los 422 recién nacidos), la tasa de IVE se modifica de manera significativa al 44%; cuando se realiza un diagnóstico prenatal de defecto congénito mayor, casi la mitad de los progenitores se decidieron por la interrupción del embarazo.

La prevalencia de IVEs por presentar malformación congénita de cada 10.000 embarazos ascendió a 106,26 cifra muy superior al promedio europeo de 48,3 y así mismo mayor a la publicada previamente en la misma área, que era de 69,9 casos de cada 10.000 embarazos. Queda justificado por ser centro de referencia para determinados hospitales, por lo que se derivan únicamente los fetos patológicos, sin afectarse la cifra de población sana y por una mayor eficiencia diagnóstica.

Sería interesante poder integrar en futuros estudios la información del número de nacidos, interrupciones del embarazo y fetos muertos de aquellos centros que remiten patología al HCU, para poder así evitar sesgos derivados de cuantificar únicamente los casos afectados de anomalía congénita y no los individuos sanos. Así mismo, se deberían contabilizar aquellos recién nacidos con malformaciones mayores con menor trascendencia y que no precisan traslado a los centros de referencia, ya que actualmente no quedan contabilizados.

Otro punto importante es la realización de un registro exhaustivo a nivel prenatal y neonatal con bases de datos actualizadas en tiempo real donde queden detallados todos los factores de riesgo, marcadores de alarma, falsos positivos y negativos, alteraciones estructurales, técnicas invasivas ofrecidas (incluso aquellas denegadas), así como a nivel neonatal todos los fetos remitidos a otros centros con la confirmación diagnóstica y aquellos recién nacidos sin diagnóstico prenatal con malformación congénita asociada. Es importante que se realice una cooperación entre los servicios de Obstetricia y Neonatología sin infravalorar la importancia que tienen estos registros para su análisis. Además, se deberían fomentar los análisis necrópsicos de las interrupciones voluntarias del embarazo para poder conocer con detenimiento todas las malformaciones asociadas en caso de feto polimalformado.

Pese a que la situación actual del registro de datos no es perfecta y debe mejorarse, los estudios comparativos muestran que en nuestra Área de Salud se lleva a cabo un buen trabajo, siendo muy superior a la media europea.

09

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1. La tasa de fetos con defecto congénito en el Área Sanitaria III de Zaragoza (nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs) en el periodo 2010-2015 es de 382,42 de cada 10.000 embarazos (619 fetos sobre 16.186 embarazos):
 - Malformaciones estructurales: 480 fetos (296,55 de cada 10.000 embarazos).
 - Cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos: 139 fetos (85,87 de cada 10.000 embarazos).
2. La prevalencia de nacidos vivos y muertos con defecto congénito es de 279,13 x 10.000 nacidos (447 de 16.014 nacimientos):
 - Nacidos vivos: 422 (263,52 de cada 10.000):
 - Malformaciones estructurales: 383 (239,17 de cada 10.000).
 - Cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos: 39 (24,35 de cada 10.000).
 - Nacidos muertos: 25 (15,61 de cada 10.000):
 - Malformaciones estructurales: 17 (10,62 de cada 10.000).
 - Cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos: 8 (5,00 de cada 10.000).
3. La tasa de diagnóstico/identificación prenatal de defectos congénitos es de 63%.
 - La tasa de diagnóstico prenatal de malformaciones estructurales es del 58,7%, aumentando al 61% si se tienen en cuenta microdeleciones y síndromes genéticos
 - La tasa del diagnóstico/identificación prenatal de cromosomopatías es de 89%. Esta tasa aumenta al 96,4% cuando se tienen en cuenta las denegaciones para técnica invasiva y solo se contabilizan las mujeres sometidas al programa de cribado de diagnóstico prenatal completo con un buen control gestacional.

4. En nuestra población la tasa de IVEs (172 sobre 16.186 embarazos) tras el diagnóstico prenatal de feto con defecto congénito es de 106,26 por 10.000 nacidos vivos, muertos e IVEs.
 - La tasa de IVEs por malformaciones estructurales es de 49,42 de cada 10.000 embarazos (80 fetos).
 - La tasa de IVEs por cromosomopatías, microdeleciones y síndromes genéticos es de 56,84 de cada 10.000 embarazos (92 fetos).
5. La tasa de fetos con defecto congénito es superior al promedio del estudio EUROCAT en el periodo 2010 a 2015 (315,7 vs 257,86 de cada 10.000 embarazos), comparando exclusivamente los grupos considerados por EUROCAT y excluyendo los subgrupos de “otras anomalías”, diferencias que son estadísticamente significativas. El análisis de los resultados por grupos de defecto congénito sugerido por el estudio EUROCAT nos permite identificar diferencias significativas y relevantes en la prevalencia de cromosomopatías con el promedio EUROCAT (63,64 vs 41,90 de cada 10.000 embarazos).
6. La tasa de diagnóstico prenatal de defectos congénitos es superior a la publicada en estudio EUROCAT.
 - La tasa de diagnóstico prenatal de malformaciones estructurales del estudio actual es de 58,7% (excluyendo los fetos que asociasen alteración cromosómica) superior al 39,3% publicado en EUROCAT en el periodo 2012 a 2016.
 - La tasa de diagnóstico prenatal de cromosomopatías del estudio actual es del 89% siendo superior al 74,6% del promedio EUROCAT.
7. La tasa de IVEs tras el diagnóstico prenatal de defecto congénito es superior al promedio publicado en el estudio EUROCAT (106,26 vs 48,36 de cada 10.000 embarazos). Este hecho probablemente sea debido a la obtención de una mayor tasa de prevalencia de diagnóstico prenatal.

8. La tasa de defecto congénito ha aumentado conforme a la publicada en un estudio previo en la misma población en el periodo 2000 a 2005 (315,7 vs 217,1 de cada 10.000 embarazos). Esto es debido a la mejora en el diagnóstico prenatal, pero también a la diferente metodología utilizada para la identificación de nacidos con defecto congénito debido a un enfoque más pediátrico, con la revisión exhaustiva de las historias clínicas de los recién nacidos y utilización de la base de datos neonatal (Neosoft).
9. La tasa de diagnóstico prenatal de defecto congénito es superior a la publicada en un estudio previo en la misma población en el periodo 2000 a 2005 (63% vs 53,3%).
 - Al comparar la tasa de diagnóstico de cromosomopatía en las mujeres sometidas al programa de cribado completo del estudio actual con el realizado en la misma población en los años 2000 a 2005 se observa una mejoría diagnóstica, aumentando del 92,96% al 96,15%.
10. La tasa de IVEs tras diagnóstico prenatal de defecto congénito es superior a la publicada en la misma población en el periodo 2000 a 2005 (106,26 vs 69,9 de cada 10.000 embarazos). Este hecho también guarda relación con la mayor prevalencia de defecto congénito y tasa de diagnóstico prenatal.
11. Este estudio retrospectivo identifica problemas relacionados con la correcta identificación y seguimiento del total de fetos y recién nacidos con defectos congénitos, con especial referencia a la falta, en muchas ocasiones, de estudios necrópsicos.

10

AGRADECIMIENTOS

10. AGRADECIMIENTOS

A mi mejor amigo y compañero de vida, por tu apoyo, ayuda incondicional y por la confianza depositada en mí, por escuchar mis dudas y ayudar a expresar cada idea de la manera más precisa; has hecho posible que este proyecto saliera adelante. Te admiro, eres un ejemplo a seguir. Gracias por el cuidado ofrecido a todas horas, sobre todo las más intempestivas, y el tiempo “extra” empleado hacia el mayor tesoro que tenemos en la vida, consiguiendo que pudiera llegar a meta a tiempo. A nuestro pequeño, por los mimos que se ha quedado sin recibir, por tener a su madre detrás de una pantalla y esperar paciente jugando en el parquecito, para darme esos últimos minutos en los que parece que las palabras se escriben solas.

A mi familia, por su tiempo, paciencia y confianza, por ayudarme a multiplicar las horas del día y ofrecerse en cada instante a escuchar mis dudas: gracias por vuestra paciencia y por entenderme en todo momento. Al mejor estadístico y diseñador gráfico, por escucharme pacientemente y no dudar de mí en ningún momento.

A mis tutores por acompañarme en este largo camino, por orientarme, formarme con su sabiduría, depositar su confianza en mí y ofrecerme la oportunidad de guiarme en este trabajo.

A Pilar Samper, la primera persona que me ilusionó con este tema, que me ofreció su ayuda para comenzar con mis primeras investigaciones y me encaminó para iniciar este proyecto del estudio de defectos congénitos.

A mis compañeras pediatras y al servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario, que han hecho posible este trabajo porque cada día realizan la importantísima labor de diagnosticar, tratar y cuidar de los recién nacidos y cumplimentar la base de datos de Neosoft, la cual ha sido imprescindible para la realización de este estudio, siendo el trabajo menos agradecido.

Al servicio de Obstetricia del Hospital Clínico Universitario por prestarme toda la documentación y registro de los cuidados prenatales maternos con todas las incidencias y diagnósticos gestacionales porque el inicio de este estudio comienza con su exhaustivo trabajo diario.

En último lugar, y no por ello menos importante, a los que me acompañan día a día por escuchar mis dudas, entenderme y ser pacientes conmigo en todo momento.

11

BIBLIOGRAFÍA

1. Bermejo Sánchez E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEM, Martínez-Frías ML. Informe de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España sobre los datos registrados por el ECEMC en el periodo 1980-2011. *Revista de Dismorfología y Epidemiología* 2012; VI (2):10
2. Cordero Valdivia K, Mazzi G de, Prada E. Malformaciones y deformaciones congénitas en el hospital del niño. *Rev. Soc. Bol. Ped.* 1992; 31:3, 74-77
3. Zarocostas J. Serious birth defects kill at least three million children a year. *BMJ.* 2006;332:256
4. Stoll BJ, Adams Chapman I. El feto. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson tratado de Pediatría*. 18 ed. España: Elsevier;2009.p. 693-701
5. Bermejo Sánchez E. Frecuencias de defectos congénitos al nacimiento en España y su comportamiento temporal por comunidades autónomas. Causas de variaciones de las frecuencias. *Semergen.* 2010;36(8):449-455
6. National Center for Health Statistics. Birth defects monitoring program. www.marchofdimes.org/peristats (Accessed on February 29, 2016)
7. Martínez-Frías ML. Impacto del diagnóstico prenatal de defectos congénitos sobre su frecuencia al nacimiento y otros efectos del mismo. En ponencia mixta I: Malformaciones congénitas desde el punto de vista obstétrico y neonatal. XIX Congreso Español de Medicina Perinatal; 2003; Donostia- San Sebastián.
8. Bueno Sánchez M, Bueno Lozano O, Pérez González JM. Patología fetal: clasificación, etiología y clínica. En: Cruz M. *Tratado de pediatría*. 10 ed. Vol.1: Madrid: Ergon; 2011.p.72-81
9. Management of birth defects and haemoglobin disorders: report of a joint WHO-March of Dimes meeting. Organización Mundial de La Salud; 2006 May 17-19; Ginebra, Suiza

10. Van Weely S, Leufkens HFM. Orphan diseases. Background paper. En: Priority medicines for Europe and the world. A public health approach to innovation. Disponible en: <http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/index.htm>; Decisión N.º 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de Abril de 1999 por la que se aprueba un programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes en el marco de la acción en el ámbito de la salud pública (1999-2003). Diario Oficial de las Comunidades Europeas 22.6.1999. L 155/1-5.
11. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A et al. Malformation in newborn: results based on 30.940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). Arch Gynecol Obstet 2002; 266:163.
12. Marin-Buck A, Guerra AL, Villalba N, Santadreu M, Mercé LT. Las malformaciones congénitas. Clasificación. Formas más frecuentes. En: Vajo JM, Melchor JC, Mercé L. Fundamentos de obstetricia (SEGO). Madrid. 2007
13. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4.412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. J Pediatr 1964; 64:357
14. Leppig KA, Werler MM, Cann CI et al. Predictive value of minor anomalies. Association with major malformations. J Pediatr 1987; 110:531
15. Mehen K, Mestyán J, Knoch V, Vincellér M. Minor malformation in the neonate. Helv Paediatr Acta 1973; 28:477
16. Jones KL. Dymorphology approach and classification. In: Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2006. p.1.
17. Human malformation and related anomalies. In: Stevenson RE, Goodman RM. Oxford monographs on medical genetics. Vol.1. New York: Oxford University Press: 1993.

18. Anomalías Congénitas. En Centro de Prensa OMS. Nota descriptiva N°370; 2015 Abr.
19. Birth Defects (sitio en Internet). Disponible en:
<http://www.marchofdimes.com/peristats>.
20. Bueno Sánchez M. Etiología de las malformaciones congénitas. 40 años después. *Bol Pediatr* 1991;32: 205-215.
21. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Grupo Periférico del ECEM, Martínez-Frías ML. Frecuencia de anomalías congénitas en España: vigilancia epidemiológica en el ECEMC en el periodo 1989-2007. *Revista de Dismorfología y Epidemiología* 2008; V (7): 58-87.
22. Vora N. Prenatal genetic evaluation of the anomalous fetus. *UpToDate* 2017 Jun.
23. Staebler M, Donner C, Van Regemorter N, et al. Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound? *Pre nat Diagn* 2005;25:267.
24. Reddy UM, Page GP, Saade GR. The role of DNA microarrays in the evaluation of fetal death. *Prenat Diagn* 2012; 32: 371.
25. Bacino CA. Birth defects: Causes. *UpToDate* 2016 May.
26. Weremowicz S. Congenital cytogenetic abnormalities. *UpToDate* 2017.
27. Ramos Fuentes F.J, Ballesta F. Asesoramiento genético. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. *Nuevo tratado de pediatría*. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011.p. 255-257.
28. MRC vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The Lancet* Jul 1991; 338 (8760):131-137.

29. U.S. Department of health and human services. CDC Concludes Zika Causes Microcephaly and Other Birth Defects; 2016 Abr. Report No. (404) 639-3286.
30. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, et al. Zika Virus Disease in Colombia- Preliminary Report. *N Engl Med* 2016
31. Lockwood CJ, Romero ST, Nielsen-Saines K. Zika virus infection: Evaluation and management of pregnant women. *UpToDate* 2017 May
32. Schinzel AA, Smith DW, Miller JR. Monozygotic Twinning and structural defects. *J Pediatr* 1979; 95:921.
33. Mandy GT. Neonatal complications, outcome, and management of multiple births. *UpToDate* 2016 Abr.
34. Stevenson R E. The Genetic Basis of Human Anomalies. In: *Human Malformations and Related Anomalies*. Stevenson R E, Hall J G, Goodman R M. (Eds), Oxford University Press, Oxford 1993. Vol I.
35. Rojas M, Walker L. Malformaciones congénitas: aspectos generales y genéticos. *Int. J. Morphol* 2012; 30(4):1256-1265.
36. Chang G. Alcohol intake and pregnancy. *UpToDate* 2016 May.
37. Caspers KM, Romitti PA, Lin S, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and congenital limb deficiencies. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013; 27:509.
38. Taboada N, Lardoeyt F, Quintero K, Torres Y. Teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2004; 30(1).
39. Milunsky A, Ulcickas M, Rothman KJ, et al. Maternal heat exposure and neural tube defects. *JAMA* 1992; 268:882.
40. James V, Schull N, Schull WJ. *The Children of Atomic Bomb Survivors. A Genetic Study*. Washington: National Academies Press; 1991.

41. Wenstrom KD, Johanning GL, Owen J, et al. Role of amniotic fluid homocysteine level and fetal 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase genotype in the etiology of neural tube defects. *Am J Med Genet* 2000;90:12.
42. Bacino CA. Birth defects: Approach to evaluation. *UpToDate* 2017 May
43. Meyerson MD, Weddington GT. Syndromes, communicative disorders, and black children. *J Natl Med Assoc* 1986; 78:409
44. Mombiela Guillén A, López Valls Laia, Marín Calduch, Arasa Subero M, Cardona Espuny C. Atención preconcepcional: prevención primaria. *Musas*. Vol 1; 2016. p. 82-98.
45. Nodarse Rodríguez A, Llanusa Ruiz C, Castillo Sánchez Y, Sánchez Lombana R, Carrillo Bermúdez L, Peña Abreu R. Marcadores ecográficos del segundo trimestre como indicadores de riesgo de cromosopatías. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2009 Dic [citado 2018 Dic 26] ; 35(4): 85-98. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2009000400010&lng=es
46. Lüthgens K. Comparison of the new PRC software with the established algorithm of the FMF UK for the detection of trisomy 21 and 18/13. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24:376-384. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1159/000165116>
47. Sfakianaki A K, Copel Joshua. Routine prenatal ultrasonography as a screening tool. *UpToDate* 2017 Ene.
48. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10.p441.
49. Nazario-Redondo C, Ventura-Laveriano J, Flores-Molina E, Ventura W. La importancia de la ecografía a las 11+0 a 13+6 semanas de embarazo. *Actualización*. *An. Fac. Med* 2011 Jul-Sept; 72(3).

50. Sainz JA, Zurita MJ, Guillen I, Borrero C, García-Mejido J, Almeida C et al. Cribado prenatal de cardiopatías congénitas en una población de bajo riesgo de defectos congénitos. Una realidad en la actualidad. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(1); 27-34.
51. Vela Martínez A, Puerto Navarro B. Patología fetal: diagnóstico prenatal. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 10 ed. Vol.1: Madrid: Ergon;2011.p.82-92.
52. Stoll C, Clementi M. Prenatal diagnosis of dysmorphic síndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 543-551.
53. Kurjak A, Miskovic B, Andonotopo W, Stanojevic M, Azumendi G, Vrcic H. How useful is 3D and 4D ultrasound in perinatal medicine? *J Perinat Med* 2007; 35(1); 10-27.
54. Gratacós E, Nicolaides K. Clinical perspective of cell-free DNA testing for fetal aneuploidies. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35:151-5
55. Rojas Pérez-Ezquerria B, Aragón Sanz MA, Tapia Lanuza A, Guardia Dodorico L, Maduta T, García Lasheras AJ. Incorporación de los test no invasivos de diagnóstico prenatal al cribado de cromosomopatías fetales. *Gest y Eval ocst Sanit* 2016;17(3):245-54.
56. Rivero Garvía M, Mayorga Buiza MJ, Rueda Torres AB, Arteaga Romero F, Márquez Rivas. Mielomeningoceles. Diagnóstico prenatal, tratamiento prenatal y postnatal. Seguimiento y complicaciones potencialmente neuroquirúrgicas, escoliosis. En: Orduna Martínez J, López Pisón J, Editores. Neurocirugía pediátrica. Fundamentos de Patología Neuroquirúrgica para Pediatras. Madrid: Ergon; 2017.p. 193-200
57. Dukhovny S, Wilkins-Haug L. Open neural tube defects: Risk factors, prenatal screening and diagnosis, and pregnancy management. *UpToDate* 2017.
58. Geenbert MS. Developmental anomalies En: Handbook of Neurosurgery. 7 ed. Canada: Thieme; 2010. p. 222-260

59. Emery JL, Lendon RG: Lipomas of the cauda equina and other fatty tumors related to neurospinal dysraphism. *Dev Med Child Neurol* 11 (Suppl): 62-70, 1969.
60. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PloS One* 2016:e0151586.
61. Windham GC, Bjerkedal T, Sever LE. The association of twinning and neural tube defects: studies in Los Angeles, California, and Norway. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1982; 31:165
62. Ross ME, Mason CE, Finnell RH. Genomic approaches to the assessment of human spina bífida risk. *Birth Defects Res* 2017; 109:120.
63. Deak KL, Siegel DG, George TM, et al. Further evidencie for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82:662.
64. Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics* 2014; 133:e674.
65. Obeidi N, Russell N, Higgins JR, O'Donoghe K. The natural history of anencephaly. *Prenat Diagn* 2010; 30:357.
66. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas: manual para gestores de programas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud;2015. P.40.
67. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. *N. Engl.J.Med.* 1999;341:1509-19.
68. Bajo Arenas JM. Ultrasonografía Obstétrica. Guía práctica. Madrid: Italfármaco S.A: 1999.
69. Kumar R, Jain MK, Chhabra DK. Dandy-Walker Syndrome:different modalities of treatment and outcome in 42 cases. *Childs Nerv Syst.* 2001;17:348-52.

70. Saceda Gutiérrez JM, Carceller Benito F. Malformaciones de la fosa posterior. Chiari,iringomielia y Dandy Walker. En: Orduna Martínez J, López Pisón J, Editores. Neurocirugía pediátrica. Fundamentos de Patología Neuroquirúrgica para Pediatras. Madrid: Ergon; 2017.p. 87-94.
71. Cragan JD. Surveillance for Microcephaly. Birth Defects Branch. National center on Birth Defects and Developmental Disabilities, CDC; 2016 Feb.
72. National Birth Defects Prevention Network. NBPDN abstractor's Instructions. Case definition. Appendix 3.1 Abr 2016.
73. Abu-Amero KK, Bejjani BA, Edward DP. Primary Congenital Glaucoma. GeneReviews. University of Washington, Seattle: 2017.
74. Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Lindber H and Sorland SJ. Outcome of congenital heart defects: a population-based study. Acta Paediatr 89: 134-51. 2000
75. Ardura J. Cardiopatías congénitas. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. Nuevo tratado de pediatría. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011.p. 1543
76. Martínez Olorón P, Romero Ibarra C, Alzina de Aguilar V. Incidencia de las cardiopatías congénitas en Navarra (1989-1998). Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1428-34.
77. Grandjean H, Larroue D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the eurofetus study. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181:446-54
78. Batrons J, Rissech M, Prada F, Jordán Y. Cardiopatías congénitas en periodo neonatal. Pauta de diagnóstico. Unidad de cuidados intensivos pediátrica. Barcelona: 2004.
79. Insa Albert B, Malo Concepción P. Comunicación interventricular. Sección de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Disponible en: <http://www.secardioped/protocolos.es>

80. Ibañez Fernández A, Díez Tomaz JJ, Barreiro Davina J, Rodríguez Soarez J, Crespo Hernández M. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:148-52.
81. Ardura J. Cardiopatías congénitas. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. *Nuevo tratado de pediatría*. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011.p. 1544-1552
82. Lourdes Conejo Muñoz, Juan Ignacio Zabala Argüelles. Defectos septales auriculares Sección de Cardiología Pediátrica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Disponible en: <http://www.secardioped/protocolos.es>.
83. Gil Sánchez A. Soplos en pediatría. Evaluación cardiaca del niño susceptible de estar afecto de una cardiopatía. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca.
84. Lugones I. CardioCongénitas.com.ar. En: <http://cardiocongenitas.com.ar/cardiopatias-congenitas/ventriculo-unico/Ventriculo-unico.pdf>
85. Cases and prevalence (per 10.000 births) of all congenital anomaly subgroups for all registries, from 2007-2011. EUROCAT Prevalence Data Tables. Disponible en: <http://www.eurocat-NEtwork.eu/ACCESSPREVAENCEDATA/PrevalenceTables>
86. Bescós Santana EM. Prevalencia, incidencia y diagnóstico prenatal de defectos congénitos en el Área Sanitaria III de Zaragoza (tesis doctoral). Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2010.
87. Ardura J. Cardiopatías congénitas neonatales. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. *Nuevo tratado de pediatría*. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011.p. 1557-1563.
88. Alcalde Martín C, Domingo Valero D, Marcos Fuentes L, Zorio Grima E. Patología cardiaca. En: Grupo de Trabajo de Muerte Súbita Infantil- AEP.

- Libro blanco de la muerte súbita infantil. 3 ed. Madrid: Ergon; 2013. p. 119-141.
89. Villa Alcázar M, Pellicer Martínez A, Burgueros Valero M, Quero Jiménez J. Miocardiopatía hipertrófica en un recién nacido de bajo peso tratado con dexametasona. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 393-394.
 90. Sánchez Tejedor P, Domínguez Rodríguez M, Soldevilla S, Delgado F, Martín Gutiérrez AR. Taquicardia supraventricular fetal, diagnóstico y tratamiento prenatal. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2011 Sept Oct; 38(5):163-206.
 91. Finkelstein Y, Alder Y, Harel L, Nussionovith M, Youinou P. Anti Ro (SSA) and anti-La (SSB) antibodies and complete congenital heart block. *Ann Intern Med.* 1997; 148:205-8.
 92. Garrido Lestache ME, Rodríguez Monte L, Cazzaniga Bullón M. Alteraciones del ritmo cardiaco, bradiarritmias y taquiarritmias. *Anales de Pediatría Continuada* 2011 Nov 1; 9(6):347-57.
 93. Comas C, Mortera C, Figueras J, Guerola M, Mulet J, Cararach V et al. Bloqueo auriculoventricular completo congénito. Diagnóstico prenatal y manejo perinatal. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50(7):498-506.
 94. Ortiz de Salazar A, Agustín González J, Zuarzo J, Arzubíaga J, Agosti J. Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar en adultos. Seguimiento a largo plazo. *Revista Española de Cardiología* 1998 Dic. 51(12):997-1001.
 95. Takeuchi S, Imamura H, Katsumoto K, et al. New surgical method for repair of anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78:7-11
 96. Ardura J. Cardiopatías acianóticas con estenosis. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. *Nuevo tratado de pediatría.* 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon; 2011.p. 1552-1557.

97. Rodríguez A, González Rocafort A. Hipoplasia del ventrículo izquierdo. Disponible en: http://cardiopatíascongenitas.net/introcc/tipos_cc/hvi/
98. Peacock TB. Cases of malformation of the heart. Case 1 Entire obliteration or atresia the orifice and trunk of the pulmonary artery, cianosis, death from cancrum oris. Trans Path Soc London, 1871; 22:85
99. Abott ME. Atlas of Congenital Cardiac Disease. New Cork. American Hearth Association, 1936
100. Muñoz Castellanos L, Galindo Herrera M, Kuri Nivon M, Espínola Zavaleta N. Hipoplasia ventricular derecha. Estudios morfométrico y morfológico. Archivos de Cardiología de México 2007, 77(3):1405-9940.
101. Rudolph AM. Aortic arch obstruction. En: Congenital Diseases of the Heart. Clinical-Physiological considerations. Futura. Armonk NY; 2001.
102. Hübner Guzman ME, Ramirez Fernandez RR, Naver Herrera J. Malformaciones congénitas. Santiago de Chile: Editorial Universitaria SA. 2005 Ene.
103. Rupérez Peña S, Ruiz del Prado MY, Arosteqi Kareaga N, García de Andoin Barandiarán N, Iturrioz Mata A, Alonso Tomás L. Malformación adenomatoide quística. Diagnóstico diferido de una anomalía congénita. Anales de Pediatría 2003; 59 (4): 396-399.
104. Tovar JA, Martínez L. Malformaciones broncopulmonares. En: Cobos Barroso N, González Pérez-Yarza E. Tratado de neumología infantil. 2 ed. Madrid: Ergon; 2009.p. 249-263.
105. Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, Patel S, Greenough A, Nicolaides K. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. J Pediatr Surg 2004; 39:549-56.
106. Dumez Y, Mandelbrot L, Radunovic N, Revillon Y, Dommergues M, Aubry MC et al. Prenatal Management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. J Pediatr Surg 1993; 28: 36-41

107. Miller JA, Corteville JE, Langer JC. Congenital cystic adenomatoid malformation in the fetus: natural history and predictor of outcome. *J Pediatr Surg* 1996; 31:805-8
108. Morales L, Ribó JM, Tardío E. Malformaciones broncopulmonares. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. *Nuevo tratado de pediatría*. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011.p. 1375-1379.
109. Parri FJ, Albert A. Fisura labial y palatina. Anomalías maxilares. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. *Nuevo tratado de pediatría*. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011.p. 1184-1187.
110. Kirschner RE, Low DW, Randall P, et al. Surgical airway management in Pierre Robin Sequence: is there a role for tongue-lip adhesión? *Cleft Palate Craniofac J* 2003; 40:13.
111. Tibesar RJ, Scott AR, McNamara C, et al. Distraction ostogeneiss of the mandible for airway obstruction in children: long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010: 143:90.
112. Dudkiewicz Z, Sekuta E, Nielepiec-Halosinska A. Gastroesophageal reflux in Pierre Robin sequence-early surgical treatment. *Clef Palate Craniofac J* 2000; 37:205.
113. Glenn CI. Congenital anomalies of the jaw, mouth, oral cavity and pharynx. *UpToDate* 2017.
114. Jones KL. Appendix I:Pattern of malformation differential diangosis by anomalies. In: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 6th ed, Elsevier Saunders, Pchiladelphia 2006. p. 891.
115. Oermann CM, Redding G, Hoppin AG. Congenital anomalies of the intrathoracic airways and tracheoesophageal fistula. *UpToDate* 2013.
116. Pérez Ruiz E, Martínez León MI, Caro Aguilera P. Anomalías congénitas de las vías aéreas. En: Cobos Barroso N, González Pérez-Yarza E. *Tratado de neumología infantil*. 2 ed.Madrid: Ergon; 2009.p. 223-247

117. Morrow SE, Nakayama DK. Congenital malformation of the esophagus. En: Bluestone C, Stool SE, Alper CM, eds. *Pediatric Otolaryngology*. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders: 2003. p. 1281-1288.
118. Morales-Fochs L, Juliá V, Tarradó X. Anomalías congénitas del aparato digestivo. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. *Nuevo tratado de pediatría*. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011.p. 1171-1176
119. Martínez SN, Martínez HMP, Martínez HMN. Atresia congénita de colon. Una causa rara de obstrucción intestinal. *Rev Mex Ped* 2002;69:243-6.
120. 22. Ponce Rosas A, Ávila Zaragoza L, Salvador Jiménez-Urueta P, Castañeda Ortiz RA. Atresia congénita de colon: diagnóstico radiológico. *Acta Pediatr Mex* 2007;28(2):87-89
121. Peña A. Anorectal Malformations. *Sem Pediatr. Surg* 1995;4(1).18. Molina ID. Malformaciones ano-rectales. Revisión de casos (tesis doctoral). Universidad Nacional de Colombia; 1994.
122. Jiménez JM, Rubia Fernández L de la. Enfermedad de Hirschsprung Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHNPAEP.
123. Molina-Font JA, Lambruschini N. Afecciones del páncreas exocrino. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. *Nuevo tratado de pediatría*. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011.p. 1259-1268
124. Bolaños-Nava I. Hernia diafragmática congénita. *Revista mexicana de Anestesiología* 2005; 28(1).
125. Brown DL, Emerson DS, Schulman LP, Carson SA. Sonographic diagnosis of omphalocele during 10th week of gestation. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153:825-826.
126. Díaz C, Copado Y, Muñoz G, Muñoz H. Malformaciones de la pared abdominal. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2016;27(4):499-508.

127. Areses R, Arruabarrena D, Alzueta MT, Rodríguez F, Paisan L, Urbietta MA et al. Anomalías urinarias detectadas por ecografía prenatal. En Delgado Rubio A. Protocolos diagnósticos y terapéuticos nefro-urológica pediátrica.
128. Rosenblum ND. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). UpToDate 2017.
129. Parikh CR, McCall D, Engelman C, Schrier RW. Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:689
130. Poulot Duradez TM, Mengana López E, Galano Stivens E, Silvera Delfín S, Sierra Fonseca RM. Síndrome de Potter [artículo en línea]. *Medisan* 2005;9 (3).
131. Waters AM, Rosenblum ND. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinay tract. UpToDate 2013
132. Rovira J, García-Aparicio L. Malformaciones uronefrológicas. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. Nuevo tratado de pediatría. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011.p. 1849-1855
133. Río A del, Fernández Borrell A, Ferández Lucas C, Ballester Ortiz G, Fuente Trabado JM de la. Hidronefrosis congénita. *Clínicas Urológicas de la Complutense*. Vol. 9: 159-179
134. Baskin LS. Overview of fetal hydronephrosis. UpToDate 2017.
135. González R, Schimke CM. Ureteropelvic junction obstruction in infants and children. *Pediatric Clin North Am* 2001; 48:1505.
136. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis.
137. Eslava Schmalbach J, Guevara Cruz Ó, Gómez Cusnir P. *Semiología quirúrgica*. Bogotá: Unversidad Nacional de Colombia 2006

138. Casado Sánchez C, Casado Pérez C, Fernández García de Guilarte R. Polidactilia postaxial del pie: afectación de los seis miembros de una familia. *Cir Peidatr* 2009;22:93-96.
139. Vidal Ruiz CA, Pérez- Salazar Marina D, Calzada Vázquez-Vela C, Castañeda L. Anomalías congénitas más comunes de la mano. *Revista Mexicana de Ortopedia Pediátrica* 2012; 14:5-11.
140. Trotter TL, Hall JG. Health Supervision of Children With chondroplasia. *Pediatrics* 2012; 130(2): 467-468
141. Hinojosa Mena-Bernal J, Pascual Martín B, Martín Munárriz P. Craneosinostosis monosuturales. En: Orduna Martínez J, López Pisón J, Editores. *Neurocirugía pediátrica. Fundamentos de Patología Neuroquirúrgica para Pediatras*. Madrid: Ergon; 2017.p. 95-105.
142. Bibas Bonet H, Atar MF, Espíndola Echazú M. Síndrome de bridas amnióticas. *Arch argent. Pediatric* 2002; 100(3):240.
143. William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: A comprehensive review. Part II: Clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology*. 2007; 12: 89-98.
144. Mandi GT. Neonatal complications, outcome and management of multiple births. *UpToDate* 2017 May.
145. Velázquez Avila Y, Morales Solís M. Enfermedades genéticas de la piel. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en Internet]. 2015 [citado 2018 Oct 22];40(11):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/363>
146. Estrada Nelson M, Agueida Carbonell LS. Características epidemiológicas de la población con enfermedades genéticas en el policlínico norte, Ciego de Ávila. *MEDICIEGO* [revista en internet]. 2012 [citado 5 de octubre 2015]; 18(Supl1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol18_supl1_2012/articulos/t-12.html.
147. O'Connor MJ, Paley B. Psychiatric conditions associated with prenatal alcohol exposure. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 225-34

148. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 535-41
149. Evrard SG. Criterios diagnósticos del síndrome alcohólico fetal y los trastornos del espectro del alcoholismo fetal. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108: 61-7.
150. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A. Fetopatía alcohólica: puesta al día. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S53-7.
151. Fetal valproate syndrome. Orphanet. November 2015; http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=en&Espert=1906
152. Yurdakök M. Fetal and neonatal effects of anticoagulants used in pregnancy: a review. *Turk J Pediatr.* 2012 May_jun;54(3):207-15.
153. OPS/OMS. Infecciones perinatales transmitidas por la madre a su hijo. Material didáctico para personal de salud. Publicación científica CLAP/SMR 1567; 2008;8.
154. OPS/OMS. Infecciones perinatales transmitidas por la madre a su hijo. Material didáctico para personal de salud. Publicación científica CLAP/SMR 1567; 2008;9.
155. Shaffer LG, Ledbetter DH and Lupski JR. Molecular cytogenetics of contiguous gene syndromes: mechanisms and consequences of gene dosage imbalance. In: *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, and D. Valle (Eds.), McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto 2001.
156. Devriendt, K, Fryns JP, Mortier G, van Thienen MN and Keymolen K. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet* 1998; 35, 789

157. Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet* 2000; 9, 2421
158. Di George, A. A new concept of the cellular basis of immunity. *J Pediatr* 1965; 67, 907
159. Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wadey R, Scambler P and Goodship J. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet* 1993; 30, 822.
160. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso R V and Young D. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 1978;15, 56.
161. Swillen A, Vogels A, Devriendt K, and Fryns, J.P. Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet* 200; 97, 128.
162. Prader A, Labhart A and Willi H. Ein Syndrom vom Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand. *Schweiz. Med Wochenschr* 1956; 86, 1260.
163. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1997; 34, 917.
164. Vogels A, Fryns JP. Microdeletions and Molecular Genetics. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. February 2004. Sitio en internet: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/MicrodeletionID30059ES.html>
165. Riccardi VM. Neurofibromatosis: past, present, and future. *N Engl J Med* 1991; 324, 1283
166. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino A M, Fountain JW, Brereton A, Nicholson J and Mitchell AL. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990; 249, 181

167. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucma J, Marineau C, Hoang-Xuan K, Demczuk S, Desmaze C and Plougastel B. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993; 363, 515.
168. Upadhyaya M, Ruggieri M, Maynard J, Osborn M, Hartog C, Mudd S, Penttinen M, Cordeiro I, Ponder M, Ponder BA, Krawczak M and Cooper DN. Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay. *Hum Genet* 1998; 102, 591
169. Lopez-Correa C. Molecular and Clinical Characterisation of NF1 Gene Microdeletions Thesis. Leuven University Press; 2001.
170. Huson SM, Compston DA and Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1989; 26, 712.
171. Hope DG and Mulvihill JJ. Malignancy in neurofibromatosis. *Adv Neurol* 1981; 29, 33. Riccardi VM, Womack JE and Jacks T. Neurofibromatosis and related tumors. Natural occurrence and animal models. *Am J Pathol* 1994; 145, 994
172. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N and Akatsuka J. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 1993; 72, 2746
173. Ballesta F, Galán E. Cromosomopatías. Síndromes autosómicos. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. Nuevo tratado de pediatría. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011. p. 264-274.
174. Oster H, Wilking-Haug L, Barss VA. Genetic and environmental causes of birth defects. *UpToDate* 2013
175. Ballesta F, Sánchez-Díaz A. Síndrome de Down. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. Nuevo tratado de pediatría. 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011. p. 275-279.

176. Sierra Santos L, Álvarez Herrero C, Gil Sánchez L, Sierra Santos E. Un síndrome de Patau con una supervivencia que supera los pronósticos. *Medifam* 2001 ago-sept; 11 (8)
177. Ramos F. Síndrome de Patau. En: Delgado Rubio A. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos de la A.E.P.* p.29-31
178. Ballesta F, Galán E. Cromosomopatías. Síndromes autosómicos. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, Argente Oliver J, Blanco Quirós A, Castro Gago M et al. *Nuevo tratado de pediatría.* 2 ed. Barcelona: Océano-Ergon: 2011. p. 264-274.
179. Pérez Aytés A. Síndrome de Edwards. En: Delgado Rubio A. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos de la A.E.P.* p.33-36
180. Galán E. Síndrome de Turner. En: Delgado Rubio A. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos de la A.E.P.* p.44-48
181. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2006
182. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat síndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006; 1:33.
183. Aviña JA, Hernández A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: Microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (1): 50-53.
184. Chen CP, Chen M, Pan YJ, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8: clinical report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011; 50:331.
185. Garne E, Khoshnood B, Loane M, Boyd PA, Dolk H, The EUROCAT Working Group. Termination of pregnancy for fetal anomaly after 23 weeks of gestation: a European register-based study. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2010; 660-666
186. González González A, Herrero de Lucas F, Álvarez Charines E, Rodríguez González R. Actitud médica en nuestro medio ante el diagnóstico ecográfico de malformaciones antes y después de la semana 22 de embarazo. En:

Ponencia Mixta I: Malformaciones congénitas desde el punto de vista obstétrico y neonatal. XIX Congreso Español de Medicina Perinatal; 2003 Oct 2; San Sebastián. p.6

187. Jiménez R. Ética y malformaciones fetales. En: Ponencia Mixta I: Malformaciones congénitas desde el punto de vista obstétrico y neonatal. XIX Congreso Español de Medicina Perinatal; 2003 Oct 2; San Sebastián. p.12
188. Taruscio D et al. Primary Prevention of Congenital Anomalies. EUROCAT Central Registry. University of Ulster; 2013⁴⁶. Dolk H. What is the “primary” prevention of congenital anomalies? En: The Lancet. Vol 374. Elsevier; 2009 Ago 1. p.378
189. EUROCAT Website Database: <http://www.euocat-network.eu/ACCESPREVALENCEDATA/PrevalenceTables> (data uploaded 23/01/2018). Copyright: University Of Ulster, 2012.
190. EUROCAT (2013). EUROCAT Guide 1.4. Chapter 3.6: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster En: http://www.euocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1_4
191. Minor Anomalies for Exclusion. Disponible en: http://www.euocat-network.eu/content/Section%203.2-%2027_Oct2016.pdf
192. Bégaud B, Martin K, Abouelfath A, Tubert-Bitter P, Moore N, Moride Y. Any easy to use method to approximate Poisson confidence limits. European Journal of Epidemiology (2005) 20: 213-216
193. Agresti A, Coull BA. Approximate is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. The American Statistician, Vol. 52, No. 2 (May, 1998), pp. 119-126
194. Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scaranos G, Tucker D et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 25;6-11.

195. Aubry MC, Aubry JP, Dommerques M. Sonographic prenatal diagnosis of central nervous system abnormalities. *Childs Nerv Syst.* 2003;19:391-402.
196. Bermejo Sánchez E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEM, Martínez-Frías ML. Informe de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España sobre los datos registrados por el ECEMC en el periodo 1980-2011. *Revista de Dismorfología y Epidemiología* 2012; VI (2):102-105.
197. Chew C, Halliday JL, Riley MM, Penny DJ. Population-based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:619-24.
198. Cruz C, Bustillos J, Parra P, Calderón E, Saborio V, Mora J, Quijano T. Síndrome de Body Stalk. *Rev.Latin. Perinatal.* 2016, 19(2):113.
199. Fountaine E, Knight K. Ultrasound for Abdominal Wall Defects. *Ultrasound Clin* 2013; 8; 55-67.
200. Smerck JM, Germer U, Krokowski M, et al. Prenatal ultrasound diagnosis and management of body stalk anomaly: analysis of nine singleton and two multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(4); 322-8

