Escuela Latinoamericana de Medicina

Departamento de morfofisiología humana I – IV.

Título: Principales malformaciones congénitas del sistema nervioso central.

Autores.

1. Vladimir Calderón Méndez	Grupo 211	Segundo año.
2. Henry Vladimir	Grupo 215	Segundo año.

Tutora:

Doctora Teresa Mayda Alonso Gómez.

Año 56 de la Revolución.

Curso 2013-2014.

RESUMEN.

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las principales malformaciones congénitas del sistema nervioso central, Alteraciones anatomofuncionales originadas por factores genéticos, ambientales o multifactorial durante el periodo crítico y/o fetal del desarrollo. Para realizar un estudio organizado se ha usado la clasificación de Sarnat en: anomalías de la inducción dorsal, ventral, de la línea media y de los procesos de migración-diferenciación celular.

Para el médico resulta de gran utilidad el conocimiento de estas ya que le permite promover medidas destinadas prevenirlas y destinadas a reducir el riesgo cuando hay cierta predisposición ambiental o genética.

El diagnóstico y la prevalencia de estas enfermedades es de interés para el médico. Y son puntos clave en el desarrollo del presente trabajo razón por la cual se propuso explicar las principales malformaciones congénitas del sistema nervioso central de acuerdo a su origen etiopatogénico con el uso de 15 fuentes bibliográficas de fuentes científicas confiables.

Palabras claves: Sistema Nerviosos Central, malformaciones congénitas, Causa multifactorial, diagnóstico y prevención.

INDICE DE CONTENIDOS

Presentación. **1**
Resumen **2**
Introducción.. ..... **4**
Objetivos. **5**
Desarrollo **6**
Anomalías de la inducción dorsal **6**
- Anencefalia **7**
- Atelencefalia **8**
- Disrafismos espinales **9**
  - Espina bífida **9**
  - Espina bífida oculta **10**
  - Espina bífida abierta o quisca **11**
- Mielomeningocele **11**

Anomalías de la inducción ventral **13**
- Holoprosencefalia **14**
  - Holoprosencefalia alobar,semilobar y lobar **14**

Anomalías de las estructuras de la línea media cerebral **18**
  - Digenesias del cuerpo calloso **18**
  - Displacía septo-óptica **19**

Anomalías de la proliferación - diferenciación celular **21**
  - Microcefalias **21**
  - Megalocefalia **22**

Conclusiones. **23**
Recomendaciones **24**
Bibliografías. **25**
Anexos **26**

INTRODUCCIÓN.

El sistema nervioso es fundamental para la vida, se encarga de integrar y correlacionar las funciones del organismo como un todo, con el objetivo de conservar la homeostasis del mismo. El SNC e desarrolla a partir de una capa de células altamente especializadas de la superficie del embrión, que se localizan en el tubo neural. Estas células del tubo neural tienen que atravesar por procesos altamente complejos que resultan al final en la formación del sistema nervioso, cunado uno de estos procesos es perturbado ocurre las malformaciones. Dichos procesos antes son: **proliferación celular,** en el cual las células embrionarias del SNC se dividen por mitosis, con el propósito de originar nuevas líneas celulares, que posteriormente formaran determinadas estructuras; la **migración celular,** que consiste en el movimiento desde un punto hacia otro diferente, donde estarán por el resto de sus vidas; la **diferenciación celular,** que e s un proceso mediante el cual las células adquieren características morfofuncionales individuales específicas y altamente complejas; por ultimo tenemos la **muerte celular** que consiste en la muerte de determinadas células o grupos celulares en el embrión. Los 4 procesos antes mencionados son según el instituto nacional de trastornos neurológicos y accidentes cerebrovasculares de EUA, fundamentales y críticos en la aparición de las malformaciones del SNC.

Las malformaciones congénitas que afectan al sistema nervioso central[1], son causadas por daños en el desarrollo normal del mismo, En su aparición juegan un papel fundamental una gran diversidad de condiciones hereditarias o genéticas, tales como las trisomías, o aneuploidía. O bien pueden ser causadas por ciertas situaciones ambientales como lo es la exposición ambiental durante el embarazo a determinados tóxicos, como ocurre con ciertos medicamentos, ingeridos por la mujer en los primeros momentos del embarazo. Igualmente estas pueden tener su génesis en las infecciones y radiaciones a las que se expone al madre durante la etapa crítica del desarrollo embrionario.

[1] SNC

Las malformaciones congénitas del SNC son, quizá, más comunes de lo que se piensa. Por ejemplo la frecuencia de aparición de la anencefalia o espina bífida oculta en el mundo es de 2 por cada 10000 nacidos. El riesgo de la aparición aumenta en aquella población en la que existen antecedentes familiares de las mismas, aumentando el riesgo de incidencia en estos casos hasta un 10%, por lo que se hace importante la intervención del médico en cuanto a los tratamientos preventivos de estas.

Los daños del SNC durante su desarrollo, son causa de trastornos crónicos e incapacitantes, llegando en algunos casos a provocar la muerte del niño o adulto. Muchas de estas malformaciones son muy evidentes, otras son muy leves, de lo que depende los síntomas, que se manifiestan por la muerte y/o inserción del individuo a la sociedad.

Gracias al gran desarrollo de la tecnología, en la práctica clínica actual son diferentes los métodos por los cuales se puede auxiliar el médico para detectar las malformaciones del SNC, entre estos están: La resonancia magnética, resonancia magnética nuclear, ecografía simple y de alta resolución, determinación de alfafetoproteína, y otras sustancias o hormonas presentes en suero materno o líquido amniótico, pueden permitir al médico realizar el diagnóstico prenatal, así mismo existen determinadas pruebas genéticas por medio de las cuales este se puede dilucidar.

Objetivos.

General.

Explicar las principales malformaciones congénitas del sistema nervioso central de acuerdo a su origen etiopatogénico.

Especifico.

Describir la patogenia, etiología, incidencia, diagnóstico y prevención de las principales malformaciones congénitas del sistema nervioso central.

DESARROLLO.

En la siguiente acápite del presente trabajo, procederemos a la descripción de las principales malformaciones congénitas del SNC. Para lo cual se uso la clasificación de **Sarnat**, que muestra ser más etiopatogénica y ampliada. Sarnat las clasifica en: *malformaciones que son originadas en anomalías de la inducción dorsal, anomalías de la inducción ventral*, *anomalías de las estructuras de la línea media y las anomalías de los procesos de la proliferación-diferenciación celular(Karen, PubMEd)*.

Cronológicamente el desarrollo del prosencéfalo humano tiene una serie de fases, entre las que se pueden mencionar la fase de inducción dorsal que ocurr entre se 3 y 4 semana del desarrollo, la fase de inducción ventral, que se da entre la semana 4 la 6. La fase de la neurogénesis que ocurre entre la semana 8 y 16, la fase de migración que ocurre entre la semana 12 y 34, la fase de organización que ocurre entre la semana 24 hasta la última sema del embarazo, y por ultimo tenemos la fase de mielinizacion que ocurre entre la semana 24 del desarrollo hasta 2 años después del nacimiento. Cada una de estas fases del desarrollo del SNC se caracteriza por eventuales desordenes que tienen lugar en cualquier momento de una de las fases ya mencionadas.

ANOMALIAS DE LA INDUCCION DORSAL.

Este tipo de anomalías del desarrollo del sistema nervioso central, se producen por un defecto en el cierre del tubo neural[7][1] ya sea en el neuroporo craneal o en el caudal, produciéndose de esta manera un disrafismo que consiste en la comunicación persistente entre el neuroectodermo posterior y el ectodermo cutáneo[10].

Algunos investigadores y prestigiosas instituciones de salud tales como el instituto nacional de trastornos neurológicos y accidentes cerebrovasculares (PubMed, MedLine) plantean que este tipo de anomalías tienen un origen multifactorial, es decir que tanto los factores **genéticos** [14] y **ambientales,** pueden en conjunto o por separado desencadenarlas. Entre estos factores antes mencionados los científicos han identificado que juegan un papel fundamental: *la edad de la madre, situación económica de la misma antes y durante el embarazo, deficiencia vitamínica en especial de ácido fólico, ingesta de determinados medicamentos durante el embarazo como son los anticonvulsionantes (teratógenos) y la exposición a determinadas radiaciones penetrantes como los rayos X, gamma* entre otros. De lo planteado anteriormente resulta ser de vital importancia el mencionar que es importante tener en cuenta que no solamente los factores ambientales internos en el útero materno influyen sino también aquellos que son aportados por el ambiente externo en el que la madre se encuentra, antes, y durante el embarazo, destacando el periodo de critico del desarrollo embrionario, que va desde la primera semana hasta la semana 16[9] [10].

En cuanto a la recurrencia de estas malformaciones, se ha planteado que el porciento de riesgo de que nazca un niño con algún tipo de estas malformaciones puede variar desde 1,5% hasta el 10%, siendo superior en aquellas familias en las que existen antecedentes de malformaciones[10].

El diagnostico de estas malformaciones puede hacerse antes del parto mediante el empleo de sofisticadas técnicas imagenologicas **(medline, estudios radiológicos)** tales como la ecografía normal, de alta resolución y en 3D. Otras técnicas se

basan en la presencia anormal de determinadas sustancias, como ocurre con la alfa feto globulina (alfa fetoproteina) durante el embarazo **(medline; alfafetoproteína)**, estando la misma en el suero materno con una concentración superior a 40 microgramos por litro, cuando existen las malformaciones en el feto, así mismo en algunos casos determinadas hormonas pueden estar anormalmente elevadas o disminuidas, como ocurre con el estriol **(medline; anencefalia)** en la orina materna, cuando existe un feto con anencefalia [3].

ANENCEFALIA.

Según el documento oficial de MeSH "Tree Structures" del año 2012, "DISEASES-CONGENITAL AND NEONATAL AND ABNORMALITIES",**(este documento como referencia)** la Anencefalia es una malformación congénita letal. Es un defecto del tubo neural, en el que está implicado un fallo total en el cierre del neuroporo craneal con la posterior degeneración de las células embrionarias neurales y ausencia de tejido mesodérmico dorsal[4].

Los neonatos nacidos con esta condición, se observa una ausencia total o parcial del cerebro, el neurocraneo y el cuero cabelludo. Lo mas común es que sea la parte frontal del cerebro la que está ausente **(anencefalia, NIH, documento de la pc),** esta es la parte del cerebro encargada del pensamiento, conciencia y coordinación. En aquellos casos en que están ausentes los hemisferios cerebrales pueden estar presentes los núcleos basales, que de ser así están en la base del cráneo [8].

El tronco encefálico, la médula espinal, y el cerebelo en estos neonatos están perfectamente formados, así como una parte del diencéfalo. La anencefalia se asocia con raquisquisis cervical y herniación del tejido cerebral que se ha llegado a formar[6].

Por lo general los niños nacidos con esta condición son sordos, ciegos, inconscientes e insensibles al dolor(**anencefalia, documento que tengo yo)**, algunos presentan reflejos automáticos tales como el reflejo de la succión, el reflejo del moro, presentan

reflejo de la respiración y responden con movimientos a sonidos y estímulos táctiles **(anencephaly)** fallecen a los pocos días o semanas del nacimiento.

En muchas ocasiones los hemisferios cerebrales se forman con una posterior destrucción de los mismos, por la exposición de los mismos al medio del líquido amniótico que es altamente necrótico, produciéndose de esta forma una masa fibrosa y hemorrágica constituida histológicamente por neuronas atrofiadas y células gliales[13].

Se presenta con diferentes grados de deformación del tejido nervioso y óseo, por lo que se pueden clasificar en observar 2 tipos diferentes del mismo defecto, la **merocrania**[2] en la cual hay una degeneración severa de la cámara craneal y del tejido nervioso que está cubierto por una capa cerebrovasculosa. El otro tipo es conocido como **holocrania[5].**

Es una de las malformaciones más comunes del SNC[12] (documentos de malformaciones, anencefalia) del feto, en Estados Unidos de América, nacen anualmente unos 2 mil bebés con esta condición. En el mundo de forma general tiene una incidencia de 0.5 y 2 por cada 10 000 nacidos. Esta malformación es más frecuente en niñas que en niños, teniendo una proporción de 3-4:1[8]. Se desconocen con exactitud su o sus causas, pero es conocido que la dieta de la madre deficiente en ácido fólico y de otras vitaminas antes y durante el embarazo juega un papel determinante, así como algunas anomalías cromosómicas como lo son algunos tipos de aneuploidía o trisomías[14], pero de forma general los científicos plantean que son muchos los factores que están relacionados.

En estudios recientes los científicos han planteado un papel fundamental como agentes teratógenos a los medicamentos antiepilepsia consumidos por la madre durante el embarazo, predominantemente durante el periodo crítico del desarrollo embrionario[9] [10], el contacto con pesticidas, la exposición a radiaciones X y gamma y

[2]Ver imágenes 1 y 2 en anexos.

la deficiencia genética de factores de transcripción relacionados con el cierre del tubo neural en el embrión[10].

No existe cura o tratamiento para la anencefalia, la gran mayoría de los niños afectados nacen muertos o mueren tras unas pocas horas, días o semanas tras el nacimiento.

El diagnóstico clínico se hace mediante la medición del alfa feto globulina en el líquido amniótico o suero materno, sospechándose las mismas en aquellos casos en que los niveles de este sean superiores a 40 microgramos por litro. O bien el diagnóstico prenatal se puede hacer mediante un ultrasonido normal o de alta resolución entre la 10 y la 14 semana del embarazo[3].

La medida de prevención más importante que los científicos**(documento de malformaciones)** sugieren para la anencefalia esta la ingesta diaria de 0.4 miligramos de ácido fólico, 4 meses antes del embarazo y en los primeros 3 meses del mismo.

ATELENCEFALIA.

En esta malformación existen huesos del neurocráneo con apariencia normal pero no existen estructuras nerviosas bien diferenciadas por encima del diencéfalo [10] [12].(KAREN) En algunas ocasiones los bebes nacidos con esta condición presentan crisis epilépticas que se evidencian en un EEG[3], esto a pesar de la ausencia de corteza cerebral como tal[11] [12].

Se asocia con defectos de los miembros superiores y genitales, se han descrito niños con esta condición con fusión entre el húmero y radio y con oligodactilia[14] [2]

Se ha observado que tiene una herencia mendeliana autosómica recesiva[14], con una incidencia de <1/1 000 000. Los niños nacidos con esta condición mueren poco después del nacimiento, es decir se expresa letalidad genética [10] [14].

[3] Electroencefalograma.

COLPOCEFALIA.

En esta malformación se evidencia un crecimiento anormal de los surcos cerebrales de la región occipital y la porción posterior de los ventrículos laterales. Esta malformación ocurre cuando hay subdesarrollo de la materia blanca de la parte posterior del cerebro, por lo general siempre esta acompañada de microcefalia, retrasos mentales así como por determinados trastornos variados como lo son anormalidades motrices, espasmos musculares y convulsiones(**documento de las malfromaciones**)

En lo relacionado con la etiología de esta malformación, los investigadores creen que esta relacionado con un problema intrauterino entre el segundo y el sexto mes del embarazo. Antes del nacimiento se puede diagnosticar erróneamente como hidrocefalia(**documento de las malfromaciones**).

No existe tratamiento para la colpocefalia, pero se han usado con éxito medicamentos anticonvulsivos para prevenir las convulsiones y espasmos musculares de estos niños, el pronóstico de estos niños depende de la gravedad del daño del cerebro. La educación especial puede según algunos investigadores beneficiar a estos niños (**documento de las malfromaciones**).

CEFALOCELES.

Son defectos de origen mesenquimal que consistem en herniacion de las estructuras nerviosas cubiertas por meninges[12]. Se manifiesta como: **meningocele** que consiste en la formacion de un saco herniario que protruye por un orificio de los huesos del craneo formada esta unicamente por meninges; **encefalocele posterior** con herniacion por arriba (**supratentoriales**) de la tienda del cerebelo o por debajo de la misma (**infratentoriales**), **encefalocele anterior** que se manifiesta con anomalias ópticas[8] [6], hipertiroidismo, defectos endocrinometabólicos y meningitis recurrentes.

ENCEFALOCELE.

Es un defecto del cerebro en el cual el revestimiento (meninges) y el LCR forman una protuberancia tanto en la región occipital (posterior)[4] y en la región frontal que puede estar a nivel de la zona naso frontal o naso etmoidal y naso orbital. Si solamente protruyen el ventrículo se denomina ***meningohidroencefalocele***, mientras que si protruyen las meninges junto con líquido se denominan ***meningocele craneal***[(10)(4)].

Es consecuencia de un fallo en el cierre del tubo neural[(1) (13)] durante el desarrollo embrionario, por lo que también es llamado *cráneo bífido,* es evidente desde el momento de nacimiento y se observa un defecto[(7) (15)] en la línea media a través del cual hace profusión una gran masa pedunculada o sésil.

En las encefaloceles nasofaríngeas pueden ser no externamente visibles[5]. El niño puede presentar obstrucción de la vía aérea nasal o fisura palatina[(11)]; las fosas nasales contienen una masa blanda y redondeada que se proyecta hacia abajo. Un encefalocele central se puede extender hacia el interior de la órbita y producir proptosis de uno de los ojos[(12)].

Es conocido que es durante la cuarta semana de la gestación que se desarrollan dichas enfermedades, se desconoce el o los factores etiológicos que las inducen pero se ha demostrado que tienen relación con una deficiencia materna de ácido fólico antes de embarazo y durante este, así como los posibles traumatismo que la embarazada pueda sufrir a nivel del vientre que comprometan la integridad anatómica del embrión o feto, dando como consecuencia dichas malformaciones[13 3 1].

Las manifestaciones clínicas más frecuentes suelen ser: retraso mental, crisis convulsivas, cabeza con tamaño inferior a lo normal (microcefalia). Los encefaloceles con profusión en la región parietofrontal tienen además problemas auditivos, visuales y nasales.

[4] Ver imagen3 en anexos.

DISRAFISMOS ESPINALES

Estas malformaciones congénitas son provocadas por un fallo en el cierre del tubo neural, en el que también están implicados los tejidos circundantes a este. Se manifiestan en diversidad de malformaciones a lo largo de diferentes estructuras del sistema nervioso como al médula espinal, nervios asociados a esta, meninges y ganglios nerviosos(KAREN).

La *espina bífida oculta* es un defecto originado en un fallo en el cierre de los arcos vertebrales [(8)(4)(12)] este tipo de disrafismo espinal solo puede ser confirmada con estudios radiológicos (TAC, RESONANCIA MAGNETICA MEDILINE). La espinal bífida manifiesta es evidente desde el momento del nacimiento, aquí se observa una formación quística que puede estar localizada en cualquier región de la columna vertebral, pero es más frecuente en la región lumbosacra. Este quiste puede estar constituido exclusivamente por meninges recibiendo en este caso el nombre de **meningocele**[(3)(13)] o bien pude estar formado por meninges y tejido nervioso de estructuras nerviosas determinadas tales como la medula espinal, raíces nerviosas, ganglios nerviosos y nervios espinales recibiendo en dicho caso el nombre de **mielomeningocele.**

Diversidad de factores pueden determinar la incidencia de estas malformaciones, entre estos factores se pueden mencionar aquellos relacionados con la herencia, con determinadas sustancias que pueden actuar como agentes teratógenos tales como los analgésicos consumidos por las mujeresembarazadas durante los primeros meses del embarazo, tal como lo exponen ciertas investigaciones realizadas recientemente por el CDC[5] y la Americn Journal of Obstetrics and Gynecology, en dichos estudios se plantea que el riesgo de incidencia aumenta en un 100%(SERVICIOS DE SALUD AL DIA,ANALGESICOS Y MALFORMACIONES). Así mismo existen otros factores que son predisponentes a la incidencia de estas malformaciones tales como los desórdenes endocrino metabólicos de la madre en los primeros meses del embarazo, como la diabetes mellitus(SERVICIOS DE SALUD, PACIENTES CON DIABETES).

[5] Centro para el control, y prevención de las enfermedades.

ESPINA BIFIDA.

Es después de la anencefalia el segundo DTN[6] más frecuente, es causado por un defecto en el cierre del tubo neural que se manifiesta con malformaciones en cualquier localización longitudinal de la columna vertebral (DATOS CDC ESPINA BÍFIDA) en el que se ven implicadas estructuras tales como la medula espinal, cerebro, meninges y las vértebras, se produce según muchos investigadores en el primer mes del embarazo(NINDS, SPINA BÍFIDA INFORMATION PAGE), los infantes nacidos con esta condición pueden presentar diversidad de síntomas que pueden ir desde discapacidades físicas hasta discapacidades mentales que pueden ser graves o leves lo que depende de(DATOS CDC ESPINA BÍFIDA):

- El tamaño y localización de la apertura en la columna vertebral.
- Si están implicadas la medula espinal y los nervios.

Las lesiones que al momento del nacimiento están abiertas y manifiestas pueden ser corregidas mediante una intervención quirúrgica, de la cual pueden quedar ciertas secuelas en el paciente que pueden ir desde incontinencia hasta parálisis de los miembros inferiores.(Spina bífida, documentos del isntituno nacional de desordenes neurológicos y accidentes cerebovasculares) En esta malformación fundamentalmente se describe un fallo en el cierre de los arcos vertebrales de una o mas vertebras en cualquier localización longitudinal de la columna vertebral, a esta se le asocia con otras patologías tales como las bandas congénitas fibrosas, y los lipomas (MeSH Browser Redord, Spina bifida)

Son diversos los factores que predisponen a su aparición pero los científicos sospechan que factores nutricionales, genéticos o ambientales juegan un papel fundamental en la etiopatogenia de la espina bífida (ESPINA BÍFIDA, NATIONAL INSTITUTE ….), como por ejemplo se puede mencionar los defectos metabólicos del ácido fólico en las mujeres. Se ha registrado que afecta a 2/10 000 nacidos vivos (10)(9)(5).

[6] Defecto del tubo neural.

Se han encontrado en muy raros casos pacientes con espina bífida con alteraciones cromosómicas, por lo que de aquí su asociación con factores hereditarios o fallos genéticos. Así mismo los factores tales como la diabetes en el embarazo, hiperemias maternas durante el embarazo, consumo de alcohol, consumo de ácido valproico (anticonvulsivo) y la deficiencia de ácido fólico pueden incidir en su aparición. Los científicos aconsejan el consumo de 0.4 mg(DATOS, CDC ESPINA BÍFIDA) de ácido fólico 6 meses antes del embarazo y en las primeras semanas del mismo ya que se ha comprobado que este juega un papel importante en la prevención de estas malformaciones[(9)(10)].

En 1970 se comprobó que el consumo deficiente de folatos y otros nutrientes como las proteínas se relacionan íntimamente con esta enfermedad, por lo que se puede decir que el nivel socioeconómico bajo[(8),] es un factor de riesgo..

Existen 2 variantes de esta malformación los cuales son: la espina bífida oculta y la espina bífida abierta o quística de la cual se identifican varios tipos.

El diagnostico por lo general se hace antes del nacimiento (ESPINA BÍFIDA, NATIONAL INSTITUTE OF), mas sin embargo determinados casos pasan desapercibidos y son diagnosticados después del nacimiento o incluso nunca si el defecto es muy leve.

El diagnostico de esta malformación se puede hacer antes o después del nacimiento del bebé, la espina bífida oculta puede diagnosticarse en edad avanzada, adulta o tal vez nunca(CDC, DATOS ESPINA BÍFIDA) Entre los métodos más comunes que se usan están la medición de la alfa feto globulina en el segundo trimestre del embarazo y el ultrasonido simple, de alta resolución y en 3D fetal. La MSAFP[7] puede indicar un defecto del tubo neural, mas sin embargo no es específica para la espina bífida, niveles de alfafetoproteína pueden orientar al médico a la realización de otras pruebas como lo son la amniocentesis, o el ultrasonido en cualquiera de sus variantes, así mismo antes del nacimiento resulta ser útil una prueba que consiste en medir los

[7] medición de la alfafetoproteína en suero materno.

niveles de AFP[8] en el líquido amniótico., pero al igual que el MSAFP no es especifico para la espina bífida, dicha prueba es llamada en la práctica clínica como amniocentesis.

El diagnostico postnatal de la espina bífida oculta el medico lo puede hacer basándose en una mancha velluda en la espalda del bebé, así como de cualquier otra deformidad visible en el eje longitudinal de la columna vertebral, para el diagnostico definitivo se hace mediante el uso de técnicas radiológicas, tales como los rayos X, la resonancia magnética[9], o la tomografía axial computarizada[10], con estas técnicas se confirma las deformidades de las vertebral (ESPINA BÍFIDA NATIONAL INSTITUTE OF)(CDC ESPINA BÍFIDA DATOS).

En cuanto al tratamiento de las mismas se hace basándose en las necesidades de cada paciente ya que algunas personas tienen problemas que son leves y otras tienen prevelas que son graves, entre este grupo de personas se incluyen a las que han nacido con mielomeningocele, meningocele(CDC, DATOS ESPINA BIFIDA)

En cuanto a la prevención de estas malformaciones, debido a que su causa es desconocida, los científicos plantean que es necesario hacer más investigaciones para determinar su etiología, mas sin embargo se conocen maneras de prevenirla tomando de 0.4 mg/día de ácido fólico 6 meses antes del embarazo y en los primeros 4 meses del mismo pueden ayudar a prevenirlas(3)(2)(8).

Así mismo es importante que las mujeres embarazadas que estén obesas, o que tengan problemas diabéticos consulten a su médico para que este haga una valoración de estos riesgos, así mismo es importante que las mujeres que están embarazadas controlen de forma muy precisa su temperatura corporal en caso de infecciones, ya que se ha hecho una relación muy estrecha con cambios en la temperatura corporal de la mujer con la incidencia de la espina bífida(DATOS, CDC ESPINA BÍFIDA).

[8] Alfafetoproteína también llamada alfa feto globulina.
[9] MIR.
[10] TC

ESPINA BIFIDA OCULTA.

Según el documento ¨ **DISEASES-CONGENITAL AND NEONATAL AND ABNORMALITIES**¨ del año 2014 de la prestigiosa MeSH, la espina bífida es clasificada como un defeco congénito del tubo neural (MeSH, BROWSER RECORD, C16, NINDS SPINA BÍFIDA INFORMATION PAGE, NATIOTAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISERDERS AND STOKE) Es la forma más leve de la espina bífida en esta anormalidad hay una abertura en una o más vértebras, pero no hay abertura o saco que sobresalga de la espalda, la medula espinal y los nervios por lo general están normales. La piel que se encuentra sobre las aberturas tiene un lipoma y sobre la piel en sí mismo hay una vellosidad anormal acompañada de una mancha oscura y en ocasiones puede haber protuberancia sobre la zona afectada.

Un buen porcentaje de personas con espina bífida oculta no saben que la tienen hasta edades bien avanzadas en las que aparecen los síntomas que pueden ser de 3 tipos:

Neurológicos: en los que se manifiestan por una debilidad de las extremidades inferiores, atrofia de una o ambas piernas, escasa sensibilidad y alteraciones en los reflejos osteotendinosos[10].

Genitourinarios: que pueden ser incontinencia urinaria o de heces así como la retención de orina [9] [10].

Ortopédicos: deformidad de los miembro inferiores o diferencias en el tamaño de los mismos [10] [9] [8].

En cuanto a tratamiento de la espina bífida (NINDS, SPINA BÍFIDA INFORMATION PAGE), según el instituto nacional de trastornos neurológicos y accidentes cerebrovasculares de EUA, el daño de las vertebras, meninges y piel de las áreas afectadas pueden ser reparadas luego del nacimiento, quedando tras esta lesiones que pueden ir desde parálisis de los miembros inferiores, hasta la denervación

completa de los mismos, perdiéndose de esta forma tanto la motricidad, como la sensibilidad de los mismos.

ESPINA BIFIDA ABIERTA O QUISTICA.

Es el tipo más grave en el que la lesión de la columna vertebral, meninges, nervios, medula espinal y piel se aprecia claramente como un abultamiento en forma de quiste en la zona afectada [(4)].

MIELOMENINGOCELE.

Según el documento ¨ DISEASES-CONGENITAL AND NEONATAL AND ABNORMALITIES¨ del año 2014 de la prestigiosa MeSH (DATOS,CDC ESPINA BÍFIDA,C16, SPINA BÍFIDA INFORMATION INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DEFECTS AND STROKE), el mielomeningocele es clasificado como un defecto congénito del tubo neural, en esta malformación hay una fusión incompleta de los arcos vertebrales originándose una abertura por la cual protruyen las meninges, el LCR[11]. Esta tumoración puede afectar en algunos casos parte de las raíces posteriores de la médula espinal. El mielomeningocele[12] puede aparecer en cualquier lugar de la columna vertebral pero en la gran mayoría de los casos aparece en la región lumbosacra.

No constituye una enfermedad mortal, pero produce graves daños en el sistema nervioso central entre ellos: **hidrocefalia** y las discapacidades motrices e intelectuales del niño. Los síntomas con lo que cursa son: parálisis total o parcial de las piernas, incontinencia urinaria, atrofia del esfínter anal. En algunas ocasiones por el factor de riesgo que representa se pude adquirir una infección bacteriana en las meninges desencadenando una meningitis[(4)].

En la mayoría de las ocasiones es necesaria la intervención quirúrgica para cerrar la abertura por la quedan al descubierto las meninges, nervios y médula espinal, siendo realizada pasadas 48 horas después del nacimiento del bebé, dicha intervención

[11] Líquido cefalorraquídeo.
[12] Ver imagen 4 en anexos.

representa un factor de riesgo ya que el niño puede desarrollar hidrocefalia con lo que se le tiene que someter a una segunda intervención quirúrgica[8] [15](CDC, ESPINA BÍFIDA INFRMACION, SPINA BÍFIDA INFORMATION INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISERDERS AND STORKE)

En cuanto más alta en el eje longitudinal de la columna vertebral se encuentre la malformación, más graves serán las consecuencias que pueden ir desde incontinencia urinaria hasta hidrocefalia que es potencialmente perjudicial para los tejidos del sistema nervioso central, la misma es ocasionada por acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo en el sistema ventricular del SNC que en fin termina provocando un aumento de la presión en el interior de los órganos del SNC, tales como el tercer y cuarto ventrículo que pueden alterar el funcionamiento normal de órganos vitales como el hipotálamo, o alterar la sensibilidad por la presión ejercida en el tálamo, o en el canal ependimario de la médula espinal que produce una enfermedad denominada siretingomegalia.[11]. Alteraciones del aparato locomotor y sensitivo también pueden ser producto de esta malformación que se manifiestan por alteraciones en la sensibilidad y locomoción de la porción del cuerpo que esté por debajo de la lesión. La incontinencia tanto vesical como fecal pueden ser otra de las complicaciones así como la retención de líquidos o material fecal, causados por un vaciamiento deficiente de la vejiga urinaria o del intestino grueso. En los varones es común que esta malformación esta acompañada de criptorquidia y obesidad por la deficiente actividad motora. La alergia al látex como consecuencia de las frecuentes exposiciones durante las intervenciones quirúrgicas es otra de las consecuencias más frecuentes en personas con mielomeningocele.

El factor o los factores etiológicos de este DTN son desconocidos(DATOS, CDC ESPINA BIFIDA), pero los científicos plantean que pueden estar relacionados con una predisposición genética[11] [10] [7] y factores ambientales entre los que se pueden mencionar la deficiencia de folatos en la madre en el momento del embarazo, uso de fármacos tales como el ácido valproico (anticonvulsionante) , etertrinato un fármaco que es usado para el tratamiento del acné o de la psoriasis y el uso de otros

medicamentos hormonales. Así mismo se observa una mayor frecuencia en madres adolescentes o madres de más de 35 años de edad [8] [7] [6].

Esta malformación podría evitarse con una correcta planificación familiar que conllevaría a que las mujeres se les administraran 0.4mg/día de ácido fólico 6 meses antes del embarazo y en los primeros 4 meses del mismo, para reducir en un 50% el riesgo de que el niño nazca con mielomeningocele. Otras medidas también pueden ser tomadas tales como evitar la exposición a determinadas sustancias toxicas y fármacos como lo son los anticonvulsionantes y el mantenimiento de una dieta equilibrada y un suficiente aporte de folatos, proteínas, vitaminas y minerales antes y durante el embarazo, reforzando el médico de la familia estas medidas en aquellas mujeres que presentan historiales familiares de estos DTN y todas las otras malformaciones del sistema nervioso central.

ANOMALIAS DE LA INDUCCION VENTRAL.

En este tipo de malformaciones fracasa el proceso morfogenético básico de la inducción en la parte ventral del tubo neural del embrión, en estos tipos de defectos se ven afectadas las 3 capas germinales. Por lo que primordialmente fracasa la telencefalización, es decir la división y expansión lateral de la vesícula cerebral primaria. Con gran frecuencia hay defectos de la línea media cráneofacial acompañándolos. Estos defectos se asocian con anormalidades cromosómicas en especial las trisomías de los cromosomas 13 y 18, y a factores ambientales tales como algunos desórdenes metabólicos maternos durante el embarazo como lo es la diabetes mellitus, o el un fallo del metabolismo de los folatos por los tejidos maternos o embrionarios[10][9].

Estas malformaciones se manifiestan como alteraciones morfológicas de la línea media facial que pueden ser leves hasta severas en las que las aberraciones presentes afectan de forma muy marcada la anatomía de la región cefálica[5][6][3].

La mas grave de estas malformaciones es la **Ciclopia**, en la que se aprecia la formación de un solo ojo, La **Etmocefalia es** de estos defectos la menos común, la cual consiste en ausencia de nariz, ojos que se encuentran muy juntos, la **Cebocefalia** hay una nariz reducida de tamaño y aplastada que presenta un solo orificio nasal [(7)(6)].

Se suele asociar una deficiencia en el desarrollo psicomotor que varía en dependencia del paciente y los pacientes que las padecen son pacientes que presentan convulsiones frecuentes [(3)(2)(1)].

El diagnostico prenatal se hace mediante una ecografía fetal de alta resolución, 3D, resonancia magnética fetal, resonancia magnética nuclear con emisión de positrones, medición de alfa feto gloulina en suero materno o liquido amniotico[3](MEDLINE, RESONANCIA MAGNETICA, ALFA FETO GLOBULINA)

HOLOPROSENCEFALIA[13].

Durante el desarrollo embrionario normal se forma el lóbulo frontal en el embrión, mientras tanto la cara comienza a formarse, todo esto alrededor de la quinta semana del embarazo.

Según la prestigiosa base de datos de los institutos de salud humana de EUA, MeSH, en la clasificacion de las enfermedades del año 2012, en el documento con título "C16 - DISEASES-CONGENITAL AND NEONATAL AND ABNORMALITIES" (C16, DOCUMENTO MESH). Es una malformación del cerebro que se da cuando falla uno de los mecanismos morfogenéticos básicos en la parte anterior del tubo neural, temprano, en las primeras semanas del desarrollo embrionario. Ocurre con la ausencia del desarrollo del prosencefalo, que es la parte frontal del cerebro del embrión, usualmente es considerada como una endidura del prosencefalo. Los descubrimientos más recientes de la fisiopatología de la misma, muestran que su mecanismo etiológico es altamente complejo, en el cual están incluidos el cerebro, los ojos y la vascularización de la región cefálica. La Holoprosencefalia se subdivide en 3 subtipos según la clasificación de DeMyer, en una serie de defectos que van desde el más simple hasta

[13] HPE

el más complejo o severo, que se presentan con deformaciones tanto macroscópicas como microscópicas, algunos de los defectos microscópicos descritos incluyen anormalidades en la histología de las células gliales del cerebro. Macroscópicamente se observan con gran frecuencia anormalidades en las comisuras del hipocampo, el cerebelo, la medula espinal, los ojos y otras estructuras del sistema nervioso central(NEUROPHATOLOGY OF THE HOLOPROSENCEPHALY).

El conjunto de defectos de la Holoprosencefalia pueden estar influidos por factores genéticos o desordenes cromosómicos, así como por causas teratogenas. En algunos casos se han registrad mutaciones en los genres SHH, ZIC2, SIX3, TGIF, PTCH, GLI2, FAST1, TDGF1 y el gen DHCR7(PUBMED, HOLOPROSENCEFALIA, CLINICAL ANATOMIC ADN MOLECULAR DIMENSIONS).

La Holoprosencefalia agrupa un amplio espectro de malformaciones del cráneo y la cara que son debidas a anormalidades en el desarrollo del cerebro[13] que este posterior a su formación, el lóbulo frontal no se divide para formar los lóbulos frontales bilaterales por lo que se produce una severa alteración del desarrollo de la cara, miembros superiores (HOLOPROSENCEPHALY, INFORMATION PAGE, NATIONAL INSTITUNE OF NEUROLOGICAL DISERDERS AND STORKE)y estructuras nerviosas asociadas como lo son los globos oculares[2][4].

Investigaciones recientes demuestran que este tipo de malformaciones aparte de ser influidas por factores teratógenos, juegan un papel fundamental y más importante los defectos cromosómicos tales como el síndrome de Patau (trisomía 13), el síndrome de Edwars (trisomía 18) , el síndrome de Mackel Grubers y ciertas triploidias . la diabetes en el embarazo es otro de los factores que se ha comprobado que incide en la aparición de estas malformaciones, la ingesta de alcohol entre la primera semana del desarrollo y la semana 14, ya que se ha demostrado que el alcohol induce a la muerte de las células de la línea media de estructuras craneofaciales[11][8][6].

Los genes Hox son los encargados de guiar la ubicación de las estructuras del embrión, al no activarse estos o que ocurra cualquier evento que causa ausencia de

sus proteínas, enzimas o péptidos, permiten que las estructuras que normalmente estarían en pares derecho e izquierda permanezcan unidos, según el instituto nacional de desórdenes neurológicos de los estados unidos (NINDS)(HOLOPROSENCEPHALY INFORMATION PAGE, INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISERDERS AND STORKE) algunos caso son tan severos que mueren antes del nacimiento[14].

La clasificación que se usa en el presente trabajo para la Holoprosencefalia es en 3 subtipos que se basan en el grado de separación de los prosencéfalo las cuales son:

holoprosencefalia alobar[9](HOLOPROSENCEPHALY, INFORMATION PAGE, NINDS) que es el tipo más grave, ocurre en 2/3 de los casos registrados de Holoprosencefalia, en el cual el cerebro y los ventrículos cerebrales están malformados , a veces el daño es tan severo que llegan afectar el paladar, la nariz y la zona ínter ocular que en casos extremos pueden llegar a presentar ciclopia por lo que los niños con estas malformaciones son lo que más deformidades faciales presentan, han habido casos en los que se produce aborto espontaneo o la muerte in útero(HOLOPROSENCEPHALY, INFRMATION PAGE).

holoprosencefalia semilobar o semi lobulado[9]: representa ¼ de los afectados por holoprosencefalia , en los afectados por este tipo se ha observado que tienen un cerebro parcialmente dividido, la línea interhemisférica está muy sutilmente presente en la parte anterior del cerebro y es causante totalmente en la parte posterior.

Existe una deformidad de las estructuras anteriores y una deformidad leve en las estructuras de la parte posterior del cerebro, es decir de los lóbulos occipitales, las estructuras anteriores están severamente deformadas tales como las olfatorias que solo se llegan a formar en algunos casos.

holoprosencefalia lobar o lubulado[9]: aquí el cerebro es dividido normalmente y las anomalías son de carácter leve, la línea entre los hemisferios cerebrales está presente pero hay fusión de estructuras cerebrales internas tales como el cuerpo calloso, los pacientes afectados por este tipo de malformación son clínicamente normales en lo que concierne al aspecto externo, tienen retraso en el desarrollo

psicomotor y el eje hipotálamo hipófisis está afectado en la gran mayoría de los casos, algunas ocasiones pueden presentar alteraciones visuales[2].

Los pacientes afectados por esta malformaciones suelen tener un solo ventrículo cerebral que es pequeño, en la gran mayoría de los casos hay ausencia de los bulbos olfatorios, en los casos más graves ocurre muerte espontanea en útero. En cuanto a los defectos faciales en aquellos casos en los que está afectada la línea media de la cara hay malformaciones de nariz, orbitas labios y paladar con severidad variable, el grado de severidad de la malformación refleja la severidad de las aberraciones estructurales internas del cerebro, por lo que cuando hay alteraciones graves externas existen alteraciones graves internas que pueden llegar a ser incompatibles con la vida[2] (DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES CONGENTITAS, INSTITUNO NACIONAL DE DESORDENES NEUROLOGICOS Y ACCIDENTES CEREBROVASCULARES).

Presentándose las siguientes deformidades faciales:

Ciclopia [2 9]***:*** es la forma más grave en la que se ha formado un solo ojo ubicado en la línea media donde tendría que estar la raíz de la nariz, en la gran mayoría de casos hay ausencia de nariz o en algunos casos está formada como un apéndice tubular situada encima del único ojo.

Etmocefalia[9 10]***:*** es la forma menos común, en la que los ojos están muy juntos y pequeños (microftalmia) y están separados por un colgajo.

Cebocefalia[9]***:*** existe nariz pero deformada que presenta un solo orificio exterior en la parte inferior y es aplastada, los ojos son subdesarrollados y muy juntos.

Se han registrado algunos casos de cebocefalia en madres con diabetes gestacional, los individuos con esta condición lo general no sobreviven más allá de los 2 años de vida. En su gran mayoría fallecen por complicaciones que no tienen relación el defecro congénito.(airway manegement in an infant with alobar holoprosencephaly and cebocephaly associated witht maternar diabetes mellitus)

Hendidura o fisura de labio superior: que se presenta un surco en el centro del labio superior.

Ausencia completa de nariz[9 2]: también llamada arina.

Hendidura media del paladar[9 2].

Hendidura media del labio[2 9].

Hipotelorismo: ojos demasiado juntos.

Labio y paladar hendidos[9 2]: causados pos un cierre incompleto de la bóveda del paladar.

Ausencia de dientes incisivos[9]: que pude llegara ser total de los incisivos o presentarse uno solo y central.

Microcefalia[9 2]: cabeza anormalmente pequeña.

Hidrocefalia: acumulación excesiva de LCR en el o los ventrículos cerebrales.

Ausencia de septum nasal*:* en el que no está el tabique que normalmente divide a la nariz.

Es probable que las personas afectadas con alguna de las variantes de esta malformación que sea compatibles con la vida, presenten crisis convulsivas en edades tempranas (2 años) y en la pubertad. Así mismo pueden llegar a presentar desordenes metabólicos debido a alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis y por lo general siempre presentan elevadas concentraciones de sodio plasmático, en casos menos frecuentes hay anomalías de músculos y huesos, corazón y genitourinarias, así como del sistema digestivo.

Entre los factores etiológicos que han identificado los científicos, afirman que los factores genéticos ya sea cromosómicos o génicos y los factores teratogénicos en el ambiente son los que causan las malformaciones.

La ciclopia es la forma más grave de la Holoprosencefalia, razón por la cual, en el presente trabajo nos dedicamos a explicarla de forma detallada, teniendo en cuenta los objetivos antes planteados al inicio del presente trabajo.

CILOPIA

También llamada por algunos autores como ciclocefalia. (DOCUMENTO, PRESENTAICION DE UN CASO CICLOPIA)Se caracteriza por el desarrollo de un solo ojo, y atrofia de los órganos olfatorios(CICLOPIA, PRESENTACINON DE UN CASO) que normalmente se encuentra localizado en el área donde tiene que estar la nariz, en algunos casos la nariz puede estar ausente, en otros se forma un probóscide tubular (un apéndice tubular), que de ser así esta localizada por encima del único ojo(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS, ISNTITUTOS NACIONALES DE SALUD)

Este defecto tiene su base etiopatogénica en la perdida de tejido de la línea media en el periodo que va desde los 19 hasta los 21 días del desarrollo embrionario, lo cual provoca un subdesarrollo del prosencéfalo y la prominencia frontonasal. (SINOLFMIA, PRESENTACION DE UN CASO)[(16)(17)].

En los individuos ciclopes la unión del ojo puede ser completa, o puede no serlo así, en estos mismos individuos generalmente se encuentran otras alteraciones de estructuras anatomías tales como las que se encuentran ene la región frontonasal de la cabeza, la nariz de estos individuos es cilíndrica y carnosa que esta colgando por lo general de la frente, en muy raros casos os esbozos nasales no llegan a fusionarse por lo que da la impresión de 2 narices.

Se han registrado individuos con fenotipo ciclope con alteraciones en los cromosomas 13 y 18, específicamente con selección en el brazo largo del cromosoma 13 o del brazo corto del cromosoma 18, en triploidías o en el síndrome de Meckel Gruber, o disencefalia esplascno- quística, así mismo en algunas embriopatías tales como las mujeres con diabetes gestacional en las que el riesgo de tener un hijo con esta

malformación aumenta en 200%, así mismo se ha encontrado relación entre la ciclopia y la infección por citomegalovirus[17][18].

La alteración del tejido mesodérmico precordal es la alteración básica que se ha encontrado de todos los anteriores factores mencionados en el párrafo anterior, lo que implica un fallo en la inducción del desarrollo de la parte media de la cara y del cerebro.

FACTORES GENETICOS DE LA HOLOPROSENCEFALIA.

Se han identificados en los niños con holoprosencefalia anormalidades especificas del cromosoma 13, alteración también llamada síndrome de Patau. Así mismo es frecuente encontrar el síndrome de Smith-Lemli-Opitz en el que está afectado el desarrollo del bebe antes y después del nacimiento y en asociación con otras deformidades congénitas como la malformación de Dandy-Walker. Existen evidencias que son enfermedades hereditarias con carácter autosómico dominante.

Factores no genéticos[11][12].

Entre los que podemos mencionar.

- ✓ Diabetes gestacional.
- ✓ Infecciones maternas que son trasmitidas de madre a feto por la placenta tales como: la toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes.
- ✓ Algunos medicamentos tales como la insulina, anticonceptivos, aspirinas, litio, ácido retinoico y los anticonvulsivos.
- ✓ Existe también evidencia que el consumo de alcohol y el hábito de fumar pueden incidir en la aparición de estas malformaciones ya que está demostrado que el alcohol causa la muerte de las células de las estructuras cráneofaciales.

DIAGNOSTICO DE LA HOLOPROSENCEFALIA[4] [3].

La gran mayoría de estas malformaciones son incompatibles con la vida por lo que un diagnóstico prenatal pueden ayudar a tomar decisiones, ya que por lo general son niños que presentan otras alteraciones sistémicas que el médico y padres del niño tienen que tomar en cuenta, para tomar decisiones de interrupción o no de embarazos que en el futuro no serán productivos.

El diagnóstico de cualquiera de las variantes de la Holoprosencefalia, se pude hacer mediante una ultrasonografía simple, de alta resolución, 3D, resonancia magnética fetal(**MEDLINE, RESONANCIA MAGNETICA**) o cualquier otra técnica radiológica que permita la observación de la deformidad anatómica del feto. Con gran preferencia edichos estudios radiológicos tienen que ser realizados en la semana 14de gestación, así mismo otras pruebas pueden indicar no de forma directa la Holoprosencefalia, pero si pueden indicar un posible defecto del tubo neural, tales como la medición de la alfa feto globulina en suero materno, líquido amniótico, que en caso de ser superior la concentración a 40microgramos/L de suero sanguíneo materno, el medico tiene que sospechar de una de malformación congénita, no solamente del SNC, sino más bien de cualquier sistema de órganos. Así mismo en la actualidad en los países más desarrollados se emplean pruebas en la orina materna con la finalidad de conocer las concentraciones de un estrógeno llamado estradiol, que en caso de ser superiores su concentración en la orina materna, puede llegar a ser una importante herramienta para realizar un diagnóstico diferencial de estas malformaciones congénitas del sistema nervioso central.

La holoprosencefalia alobar[(2)] puede ser diagnosticada a las 16 semanas mediante una ultrasonografía 3De incluso a las 12 semanas mediante la vía transvaginal de esta misma prueba. La variedad lobar en muchas ocasiones escapa del diagnóstico mediante estas técnicas en la edad prenatal, por lo que solamente se puede hacer un diagnóstico después del parto.

Así mismo resulta ser muy usada la resonancia magnética y la resonancia magnética nuclear del feto en útero o después del parto, la primera es inexacta pero proporciona más datos que la ultrasonografía, la segunda es más útil y permite la visualización del ventrículo cerebral único y rudimentario y ausencia de estructuras

cerebrales de la línea media como lo son la hoz del cerebro y el cuerpo calloso, fusión talámica y disminución marcada del tejido encefálico.

Las pruebas genéticas también resultan ser útiles en edades prenatales por lo que es importante una consulta con el genetista por parte de los padres antes de nacimiento, las pruebas genéticas que resultan ser útiles son:

Amniocentesis[(3)(5)]: que se hace entre las semanas 14 y 16 del embarazo en la que son analizadas muestras de líquido amniótico junto con células del feto con el fin de detectar anormalidades cromosomitas.

Biopsia de vellosidades coriónicas[(3)]: que se realiza tomando una pequeñísima muestra de las mismas junto con placenta a las 10 semanas del embarazo.

PREVENCION DE LA HOLOPROSENCEFALIA.

No se conocen medios de prevención primaria por lo que resultan ser importantes las consultas con el médico especialista y el medico genetista, esto con la finalidad de ayudar a tomar decisiones inteligentes en aquellos casos que la severidad de la enfermedad sea grave. En cuento a la prevención secundaria es importante el monitoreo de la diabetes en las mujeres embarazadas[(12)(3)(2)] así como de otras desordenes metabólicos en la misma(CDC PREVENCION DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL)

INCIDENCIA DE LA HOLOPROSENCEFALIA.

Se estima que 1 de cada 5000 – 10.000 nacidos vivos están afectados con alguna de las variantes de la holoprosencefalia, en cuanto a los abortos espontáneos se ha demostrado que 1 de cada 250 es causado por esta malformación.

Estudios recientes muestran que solamente el 3% de los fetos con HPE sobreviven hasta el parto y que el 38% de estos sobreviven al trauma que el parto implica. El 97% restante no viven más allá de los 6 meses de gestación.

ANOMALIAS DE LAS ESTRUCTURAS DE LA LINEA MEDIA CEREBRAL.

DIGENESIAS DEL CUERPO CALLOSO.

La agenesia del cuerpo calloso (ACC), es un defecto del cuerpo calloso, en la cual el mismo puede llegar a estar ausente en su totalidad, el cual puede ser un defecto único o acompañado por otras malformaciones del cerebro, tales como la malformación de Arnold-Chiari. En las niñas con ACC pueden tener una enfermedad especifica del sexo llamado síndrome de Aicardi, que cursa con retraso mental grave, convulsiones, anomalías vertebrales y lesiones de la retina. Así mismo a la ACC se le asocian otras enfermedades de diferentes partes del cuerpo, como lo son las anomalías de la línea media facial. Las consecuencias de la ACC son variadas y estas pueden ir desde las mas leves hasta las mas graves, dependiendo esto de la gravedad de las malformaciones asociadas. La inteligencia de estos individuos suele ser pr lo general normal, pero la gran mayoría de ellos tienen incapacidad de relacionar patrones visuales. En los casos que los síntomas sean graves, estos pueden ir desde convulsiones, hidrocefalia y espasticidad.

Se ha establecido que el fallo que origina la ACC, como la falta de formación del cuerpo calloso como producto de una alteración en el desarrollo embrionario que ocasiona la ausencia parcial o total del desarrollo de las vías nerviosas que conectan ambos hemisferios cerebrales. En la gran mayoría de los casos es imposible conocer con exactitud la etiología de la ACC[(9)(10)].

El paciente tiene una inteligencia y funciones motoras normales, la malformación se manifiesta sólo como una incapacidad para transferir la información de un hemisferio cerebral a otro[(9)(10)(11)].

Se asocia con otras anomalías de desarrollo cerebral, como el síndrome de Anderman(AGENESIA DEL CUERPO CALLOSO, NATIONAL INSTITUTES OF HEALT) (circunvoluciones cerebrales anormalmente pequeñas o estrechas), fallo en la migración neuronal, hidrocefalia y asimetría en el tamaño de los hemisferios cerebrales o alteraciones periventriculares.

Los niños afectados presentan crisis en la infancia, retraso en el desarrollo, aumento anormal del perímetro cefálico, y, a menudo hipertelorismo.

Se han descrito diferentes tipos de ACC, estos son los que exponemos a continuación.

Agenesia del cuerpo calloso Parcial[15]:

Se da cuando parte del cuerpo calloso existe. Este comenzó a desarrollarse pero en un momento dejo de crecer. Dado esto, el cuerpo calloso crece de la parte frontal a la parte trasera del cerebro, normalmente sucede que algún tipo de cuerpo como "quistes" podría haber bloqueado dicho crecimiento.

Agenesia completa del cuerpo calloso.

Aquí hay una ausencia total del cuerpo calloso[14]

POSIBLES CAUSAS.

Se han relacionado con algunas condiciones genéticas tales como el caso de las trisomías del cromosoma 8 o 18. Algunos factores ambientales como lo es el síndrome de alcoholismo fetal, algunos virus o bacterias que invaden el saco fetal en un momento crítico del desarrollo. La presencia de un quiste que bloquea el desarrollo del cuerpo calloso es otro de los factores que se han identificado que afectan esta condición[9] [10].

La incidencia de esta malformación se estima que puede llegar a ser de 1 de cada 20 000 nacidos vivos.

CARACTERISTICAS MAS COMUNES[10]:

Retardo general en el desarrollo, sobre todo en las áreas motoras relacionadas con la coordinación, equilibrio, tono muscular y el lenguaje. En los niños con esta condición existen dificultades para masticar los alimentos y controlar los esfínteres, dicho control se alcanza solo después de los 6 años de edad, presentan dificultades en el aprendizaje. Facialmente los pacientes afectados tienen raíz nasal ancha y hendiduras palpebrales pequeñas.

DIAGNOSTICO DE LA AGENESIA DEL CUERPO CALLOSO.

[14] Ver imagen 9 en anexos.

El diagnóstico se realiza por tomografía axial computarizada fetal o después del nacimiento.

DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA.

Es una anomalía que se caracteriza por una triada clásica de hipoplasia del nervio óptico, anomalías de las hormonas hipofisarias y defectos de la línea media cerebral. Se estima que 1 de cada 10 000 nacidos vivos está afectado y que la gravedad de la misma varia ya que solamente un 30% de los pacientes presenta la triada completa [(9) (10)].

La hipoplasia del nervio óptico puede ser uni o bilateral (57% y 32% respectivamente) produciendo discapacidad visual en el 32% de los pacientes[(10)].

El 60 – 80% de los pacientes presenta hipopituitarismo. Es frecuente que hayan anormalidades en la concentración de la hormona GH. Pueden haber otros trastornos endocrinos como lo son defectos en la liberación de las hormonas gonadotropinas, y las estimuladoras del tiroides[(4)(3)(2)].

En el 60% de los casos hay ausencia del septum pelucidum y/ o del cuerpo calloso, los pacientes afectados pueden tener alteraciones en la termorregulación, déficit intelectual, diabetes insípida, autismo, pubertad precoz, anosmia, sordera neurosensorial, anomalías cardiacas y digitales[(9)(10)].

Se plantea que mutaciones el gen HESX1 que se encuentra en 3p21.2-p21.1, es responsable de la gran mayoría de los casos, así mismo se han identificado otros 3 genes implicados los cuales son DSO: SOX2 que se encuentra en 3q26.3-q27 y que se ha asociado a microftalmia y anoftalmia. Se plantea igualmente que factores teratogénicos pueden incidir en la aparición de estas malformaciones tales como la ingesta de alcohol y drogas durante el embarazo[(11)(10)(14)].

Los recién nacidos presentan marcadas hipoglucemias, ictericia, micropene, nistagmo y anomalías de la línea media asociados[1].

El diagnóstico puede hacerse mediante una ultrasonografía de alta resolución o resonancia magnética en el feto, así como las técnicas de diagnóstico genético[14].

PORENCEFALIA.

Es un trastorno extremadamente poco común del SNC, en el cual está involucrado un quiste en una o ambas cavidades de los hemisferios cerebrales que son el resultado de lesiones destructivas, pero en otras ocasiones son el resultado de malformaciones congénitas(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES).

Tiene un número de causas muy diversas, entre las que se incluyendo destrucción del tejido cerebral, la presencia de quistes porencefalicos y la misma puede ser diagnosticada mediante una transiluminación del cráneo en la infancia, el diagnostico puede ser conformado con un TC, MRI o una ultrasonografia(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)..

Los niños más seriamente afectados muestran los síntomas del trastorno poco después del nacimiento y el diagnóstico se realiza generalmente antes del primer año de edad. Las muestras pueden incluir retrasos en el crecimiento y el desarrollo, paresia espástica (parálisis leve o incompleta), hipotonía (tono muscular disminuido), convulsiones (espasmos infantiles frecuentes) y macrocefalia o microcefalia(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)..

Los individuos con porencefalia pueden presentar un desarrollo pobre o ausente del habla, epilepsia, hidrocefalia, contracciones espásticas (contracción o acortamiento de músculos) y retraso mental. El tratamiento puede incluir terapia física, medicación para los trastornos convulsivos y una derivación (shunt) para la hidrocefalia. El pronóstico para los individuos con porencefalia varía según la localización y el grado de la lesión. Algunos pacientes con este trastorno solamente desarrollan problemas neurológicos de menor importancia y poseen una inteligencia normal, mientras que otros pueden

quedar seriamente impedidos. Otros pueden morir antes de llegar a la segunda década de vida(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)..

BRAQUIOCEFALIA

Esta malformación ocurre cuando la sutura coronal se funde prematuramente, causando un acortamiento longitudinal (de adelante hacia atrás) del diámetro del cráneo(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS).

ANOMALIAS DE LA PROLIFERACION DIFERENCIACION CELULAR.

Son originadas en la fase del desarrollo del sistema nervioso de proliferación y diferenciación celular, posterior al cierre del tubo neural y que es anterior a la migración neuronal y la corticogenesis. Existe una gran relación entre las alteraciones de la migración celular y las alteraciones de la proliferación celular [(10) (11) (9)].

MICROCEFALIA.

Es un trastorno neurológico en el cual la circunferencia de la cabeza es mas pequeña que el promedio para la edad y el sexo del niño, esta puede ser congénita, pero también puede ser adquirida en los primeros años de vida, puede estar relacionada con anormalidades del cerebro o con anormalidades cromosómicas(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES).

La cabeza de estos niños no crece, algo que no ocurre así para la cara que si lo hace, lo que conduce a un niño con una cabeza pequeña y la cara grande, una frente en retroceso y un cuero cabelludo blando y con gran frecuencia arrugado(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES).

El desarrollo de las habilidades motrices puede verse afectado, así como de la capacidad del habla, el retraso mental es evidente en estos individuos.(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)

Esta malformación congénita es el resultado de lesiones destructivas que afectan el cerebro en etapa fetal o neonatal, aquí está afectado el crecimiento de los hemisferios cerebrales .

El cerebro de estos pacientes esta disminuido en peso, se encuentra un 25% debajo de lo normal, la corteza cerebral está afectada, encontrándose que el número y complejidad de los giros están disminuidos, condición más marcada en los hemisferios frontales que suelen ser los más afectados. Histológicamente se observa pérdida del número de neuronas y un aumento de las células gliales[(1)(4)(3)].

Puede ser también el resultado de fenilcetonuria, infecciones intrauterinas, toxoplasmosis congénita, calcificaciones periventriculares, infecciones por citomegalovirus o el síndrome fetal alcohólico[(3)(4)].

De esta se consideran 2 tipos.

Microcefalia vera.

Con una desproporción craneofacial característica, en esta hay una notable pérdida de las neuronas de la II y III capas de la corteza cerebral, se plantea que es de carácter autosómico dominante con expresividad variable y autosómica recesiva. Entre las características clínicas están el retraso mental leve, problemas de coordinación motriz, comportamiento hiperinquieto y crisis convulsivas[5 9 10].

El diagnóstico se basa en la ausencia de cualquier otra alteración sistémica y una historia de microcefalia familiar. Los rasgos faciales característicos son el retroceso del cabello frontal, orejas sobresalientes y relativamente grandes, la resonancia magnética muestra un cerebro pequeño pero bien formado[10].

Microcefalia radial.

Se relaciona con cerebro muy pequeños que conservan su estructura cortical en columnas y que histológicamente presentan reducción de las células neuronales y gliales, cursa con retraso mental y epilepsia[12].

MEGALOCEFALIA.

Aquí existe una exceso de proliferación celular a veces de tipo pseudotumoral, que ocurre en la lactancia que es debido a la proliferación de las células gliales sobre las células neuronales. Los niños afectados con esta condición presentan retraso en el desarrollo, crecimiento anormalmente rápido del perímetro cefálico, y un cerebro aumentado de peso y volumen llegando a pesar en algunos casos hasta 2800 gr. El diagnóstico se hace mediante la tomografía axial computarizada[(12)(3)].

HIDRANENCEFALIA

Es una condición poco común en la cual los hemisferios cerebrales no están presentes y son substituidos por sacos llenos de líquido cerebroespinal. Por lo general, el cerebelo y el tallo cerebral se forman normalmente. Un bebé con hidranencefalia puede parecer normal al nacer. El tamaño de la cabeza y los reflejos espontáneos del niño tales como aspirar, tragar, llorar y el movimiento de los brazos y las piernas pueden parecer todos normales. Sin embargo, unas semanas después el niño comienza a sentirse irritable y muestra un aumento en la tonicidad o firmeza del músculo (hipertonía).

Después de varios meses de vida pueden comenzar las convulsiones y la hidrocefalia (acumulación excesiva de líquido en el cerebro). Otros síntomas pueden incluir problemas visuales, ausencia de crecimiento, sordera, ceguera, cuadriparesis espástica (parálisis) y déficits intelectuales.

La hidranencefalia es una forma extrema de porencefalia y puede ser causado por problemas o lesiones vasculares, infecciones o trastornos traumáticos después de la 12a semana de embarazo.

El diagnóstico se puede retrasar por varios meses debido a que el comportamiento inicial del bebé puede parecer relativamente normal. La transiluminación es una prueba en la cual se pasa luz a través de los tejidos del cuerpo y generalmente sirve para confirmar el diagnóstico. Algunos niños pueden tener anormalidades adicionales en el nacimiento incluyendo convulsiones, mioclonias (movimientos involuntarios rápidos y repentinos) y problemas respiratorios.

No existe tratamiento estándar para hidranencefalia. El tratamiento es sintomático y de apoyo. La hidrocefalia se puede tratar con una derivación (shunt). La expectativa de vida para los niños con hidranencefalia es pobre. La muerte ocurre generalmente antes del primer año de edad. Sin embargo, en raros casos,algunos niños con hidranencefalia pueden sobrevivir durante varios años(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES).

LISENCEFALIA.

Es un trastorno poco común de la formación del cerebro, caracterizado por la microcefalia y una ausencia de las circunvoluciones (pliegues) normales del cerebro. Es causada por una migración neuronal defectuosa(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES).

La superficie de un cerebro normal está formada por una serie compleja de pliegues y surcos. En niños que padecen de lisencefalia, las circunvoluciones normales están ausentes o se han formado solamente en parte, haciendo que la superficie del cerebro sea lisa(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES).

Los síntomas del trastorno pueden incluir un aspecto facial inusual, dificultad para tragar, falta de progreso y retraso psicomotor severo. También pueden ocurrir anomalías en las manos, los dedos, los dedos del pie, espasmos musculares y convulsiones(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES).

La lisencefalia se puede diagnosticar durante o poco después del nacimiento. El diagnóstico se puede confirmar por ultrasonido, por tomografía computarizada (CT) o por resonancia magnética.

La lisencefalia puede ser causada por infecciones virales intrauterinas o infecciones virales en el feto durante el primer trimestre, suministro escaso de sangre al cerebro del bebé en las etapas iniciales del embarazo o debido a un trastorno genético. Existen dos causas genéticas diferentes de la lisencefalia: una asociada al cromosoma X y otra asociada al cromosoma 17. (DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)

Los conocimientos sobre la lisencefalia se están haciendo ahora más evidentes en la medida que el procesamiento de imágenes neurológicas y la genética han venido proporcionando más información sobre trastornos que ocurren durante la migración celular. También es probable que se deba a otras causas que todavía no se han identificado. (DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)

La lisencefalia se puede asociar a otras enfermedades, incluyendo la secuencia aislada de lisencefalia, el síndrome de Molinero-Dieker y el síndrome de Walker-Warburg. (DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)

El tratamiento para pacientes que sufren de lisencefalia es sintomático y depende de la gravedad y de la ubicación de las malformaciones del cerebro. Podría ser necesario un apoyo asistencial para proporcionar mayor comodidad a los pacientes o prestarles servicios de enfermería. Las convulsiones se pueden controlar con medicamentos y la hidrocefalia puede requerir realizar una derivación (shunt). Si la alimentación llega a ser difícil, pudiera considerarse la colocación de un tubo de gastrostomía (tubo de alimentación). (DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)

El pronóstico para los niños con lisencefalia varía dependiendo del grado de malformación del cerebro. Muchos pacientes no muestran ningún desarrollo significativo más allá de la edad de 3 a 5 meses. Otros pueden llegar a tener un desarrollo e inteligencia casi normales. Muchos mueren antes de los 2 años edad. Los problemas respiratorios son las causas de muerte más comunes.

ESQUIZENCEFALIA.

Es un trastorno del desarrollo poco común caracterizado por surcos o hendiduras anormales en los hemisferios cerebrales. La esquizencefalia es un tipo de porencefalia.

Los individuos con hendiduras en ambos hemisferios, o hendiduras bilaterales, a menudo presentan retrasos en el desarrollo y en las capacidades del habla y del idioma y disfunciones córticoespinales. Los individuos con hendiduras más pequeñas, unilaterales (hendiduras en un hemisferio) pueden presentar debilidad en un lado del cuerpo y poseer inteligencia promedio o casi promedio. Los pacientes con esquizencefalia también pueden tener grados variables de microcefalia, retraso mental, hemiparesia (debilidad o parálisis que afecta a un lado del cuerpo) o cuadriparesia (debilidad o parálisis que afecta las cuatro extremidades) y una reducción del tono muscular (hipotonía). La mayoría de los pacientes sufre convulsiones y algunos pueden presentar hidrocefalia(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)

.

En la esquizencefalia, las neuronas se sitúan al borde de la hendidura, lo cual indica una interrupción muy temprana en el desarrollo. Se ha descubierto el origen genético de un tipo de esquizencefalia. Las causas de este tipo pueden incluir exposiciones ambientales durante el embarazo, tales como medicamentos administrados a la madre, la exposición a toxinas o una falla vascular. A menudo existen heterotopias relacionadas (islas aisladas de neuronas) que indican una falla en la migración de las neuronas a su posición final en el cerebro(DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)

.El tratamiento para los individuos con esquizencefalia consiste en generalmente terapia física, tratamiento para las convulsiones, y una derivación (shunt) en los casos que son complicados por hidrocefalia. (DOCUMENTO DE LAS MALFORMACIONES)

CONCLUSIONES.

- Las malformaciones congénitas del sistema nervioso central consisten en la alteración tanto de la estructura como de la función del SNC debido a problemas en el desarrollo embrionario.
- Las malformaciones del SNC son enfermedades multifactoriales, es decir, que son causadas por una combinación de factores genéticos y medioambientales, los que interactúan provocando alteraciones en el desarrollo de dicho sistema.
- De los defectos del cierre del tubo neural la anencefalia es una de las enfermedades más importantes y más comunes, siendo la frecuencia de aparición de esta 2 de cada mil nacidos.
- Muchas de las causas de estas enfermedades pueden ser identificadas gracias a una buena entrevista médica y un buen examen físico además de un examen suplementario y así poder tomar medidas encaminadas a prevenir este tipo de malformaciones.
- Los agentes teratógenos a los que se expone la madre juegan un papel fundamental en muchos casos en la aparición de estas enfermedades.
- Un método de diagnóstico apropiado le permite al médico tomar decisiones clínicas con respecto al embrión o feto afectado.

RECOMENDACIONES.

A las familias de forma general se les recomienda la búsqueda de ayuda o instrucción profesional ante un embarazo.

Al médico de la familia se le recomienda mantenerse al tanto del desarrollo científico que le permita conocer las causas y el diagnóstico de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central.

A la mujer con planes de embarazase o sospechas de estarlo se le recomienda el consumo de suplementos alimenticios orientados por el profesional de la salud, con la finalidad de reducir la incidencia de estas enfermedades.

A la población en general se le recomienda, incitar a la mujer embarazada a cuidarse de los factores que pudiesen dañar la salud del embrión, feto o la suya propia durante el embarazo.

A los gobiernos por medio de los ministerios de salud publica se les recomienda proporcionarle a la mujer embarazada o en planes de estarlo las condiciones tanto sanitarias como psicológicas aporpiadas, con el fin de cuidar su salud y la del embrion/feto.

BIBLIOGRAFIA.

1) Alfonso Zequera, Cristina. Embriología humana. 1 ed. editorial pueblo y educación: La Habana. 1985.

2) Cohen MM, Sulik KK: Perspectives on holoprosencephaly: Part II. Central nervous system, craniofacial anatomy, syndrome commentary, diagnostic approach, and experimental studies. *J Craniofac Genet Dev Biol* 12:196, 1992.

3) Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, y Kurt J. Isselbacher. Harrison Principios de medicina Interna edición en español. 16 th ed. Barcelona España: Perrado; 2004.

4) Gavalis A, Krumlauf R: Retinoid signaling and hindbrain patterning. *Curr Op Genet Dev* 10:380, 2000.

5) Keith L, Moore, Persaud. Embriología clínica del desarrollo del ser humano. 7th ed. Toronto Canadá: Editorial Panamericana; 2008.

6) Menkes J. Malformaciones del sistema nervioso central. En: Menkes JH. Schaffer Enfermedades del recién nacido. 5 ed. Madrid: Emalsa, 1986:704-24.

7) Moore, Keith L; Persaud, Tubn; Shiota, Kohei. Atlas de Embriología Clínica. Editorial panamericana: Madrid 1996.

8) Moore, Persaud. Human Embriology. 5th ed. W.D Saunders Compay: Philadelphia, Pensilvania: 1998.

9) Malformaciones congénitas [internet] pubmed.org

10) Wikineuro [internet] asociación de neuropediatras de EUA. www.wikineuro.org.

11) Reina Valdés Argenteros, Dulce Maria Reyes Izquierdo. Examen clínico al recién nacido. La Habana. Editorial Ciencias medicas; 2003.

12) Richard E, Víctor C, Waldo E. Nelson Tratado de pediatría. 9na edición. Philadelphia Pensilvania: Edición revolucionaria; 1986.

13) Santiago Valdes Martin, Anabel Gómez Vasallo. Temas de pediatria. 1 ed. La Habana: Editorial ciencias básicas; 2005.

14) Solari, Alberto Juan. Genetica humana: fundamentos y aplicaciones en la medicina.2 ed .Buenos Aires Argentina. Editorial panamericana. 1999.

15) T.W Sadler.Lagman Embriologia medica con orientación clínica. 8 ed. Carolina del Norte: Editorial panamericana; 2000.

16) Sadler TW. Embriología especial: Ojo. *En*: Langman. Embriología médica.7ma. ed. México: Panamericana:1996: 343.

17) Carlson MB. Problemas del desarrollo: Causas, mecanismos y patrones. En su: Embriología humana y biología del desarrollo. 2da. ed. Madrid: Harcourt. 2000: 148-50.

18) NINDS. [internet]. Bethesda, Maryland. Trastornos encefálicos, [updated January 14, 2010] aviable from http://www.ninds.nih.gov/disorders/disorder_index.htm

19) MedLine [internet]. Rockville Pike, Bethesda. Defectos del tubo neural, [updated, May 25 ,2014] Aviable from http://www.nlm.nih.gov/medlineplus.html.

20) MedLine [internet]. Rockville Pike, Bethesda. Imagenes por resonancia magnetica, [updated, May 15 ,2014] Aviable from http://www.nlm.nih.gov/medlineplus.html.

21) MedLine [internet]. Rockville Pike, Bethesda.Pruebas prenatales, [updated, 3 febrero 2014] Aviable from http://www.nlm.nih.gov/medlineplus.html.

22) MedLine [internet]. Rockville Pike, Bethesda. Anencefalia, [updated, 5 May 2011] Aviable from http://www.nlm.nih.gov/medlineplus.html.

23) MeSH Tree Structures – 2014: C16 - DISEASES-CONGENITAL AND NEONATAL AND ABNORMALITIES, Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities. Anencephaly (2014).

24) NINDS. [internet]. Bethesda, Maryland. NINDS Anencephaly Information Page, [updated April 16, 2014] aviable from http://www.ninds.nih.gov/disorders/disorder_index.htm

25) MedLine [internet]. Rockville Pike, Bethesda.Malformaciones congenitas y uso de analgesicos, [updated,Diciembre 2014] Aviable from http://www.nlm.nih.gov/medlineplus.html.

26) MedLine [internet]. Rockville Pike, Bethesda.Malformaciones congénitas y diabetes materna gestacional [updated,Diciembre 2014] Aviable from http://www.nlm.nih.gov/medlineplus.html.

27) CDC [internet]. Clifton Rd. Atlanta.Datos de la espina bífida, [updated, 10 Enero 2014] Aviable from http://www.cdc.gov.

28) NINDS. [internet].NINDS Spina bifida information page, [updated April 16, 2014] aviable from http://www.ninds.nih.gov/disorders/disorder_index.htm.

29) NINDS. [internet]. Espina bifida, [updated Febrero 14, 2014] aviable from http://www.ninds.nih.gov/disorders/disorder_index.htm.

30) PubMed central [internet]. Rockville Pike, Bethesda. Holoprosencephaly: clinical, anatomic and molecular dimensions . [updated 27 Feb 2014]. Aviable from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/.

31) PubMed central [internet]. Rockville Pike, Bethesda. Neuropathology of holoprosencephaly.. [updated 8 May 2014]. Aviable from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/.

32) NINDS. [internet].NINDS Holoprocencephaly information page, [updated_ Sep 28, 2013] aviable from http://www.ninds.nih.gov/disorders/disorder_index.htm

33) NINDS. [internet]. Airway management in an infant with alobar holoprosencephaly and cebocephaly associated with maternal diabetes mellitus.. [updated_ Enero 15, 2014] aviable from http://www.ninds.nih.gov/disorders/disorder_index.htm

34) PubMed central [internet]. Rockville Pike, Bethesda.Ciclopia, presentacion de un caso. [updated 8 May 2014]. Aviable from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/.

35) PubMed central [internet]. Rockville Pike, Bethesda .Sinolfmia, presentación de un caso. [updated 8 May 2014]. Aviable from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/

36) CDC [internet]. Clifton Rd. Atlanta.Prevencion de los defectos del tubo neural, [updated 11 Abril 2011] Aviable from http://www.cdc.gov

37) NINDS. [internet].Agenesia del cuerpo calloso. [updated Febrero 17 2014] aviable from http://www.ninds.nih.gov/disorders/disorder_index.htm

38) CDC [internet]. Clifton Rd. Atlanta. Agenesia del cuerpo calloso, [updated 29 Julio 2013] Aviable from http://www.cdc.gov