

SALUD BRASIL 2020/2021

**ANOMALÍAS CONGÉNITAS
PRIORITARIAS PARA VIGILANCIA
DEL NACIMIENTO**

MINISTERIO DE SALUD DE BRASIL
Secretaría de Vigilancia en Salud
Departamento de Análisis en Salud y
Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles

SALUD BRASIL 2020/2021

**ANOMALÍAS CONGÉNITAS
PRIORITARIAS PARA LA VIGILANCIA
AL NACIMIENTO**



Este trabajo está disponible bajo los términos de la Licencia Creative Commons – Atribución – No Comercial – Compartido por la misma licencia 4.0 Internacional. Se permite la reproducción total o parcial de esta obra, siempre que se cite la fuente

El fondo institucional del Ministerio de Salud de Brasil se puede acceder, en su totalidad, en la Biblioteca Virtual en Salud del Ministerio de Salud de Brasil: <http://bvsms.saude.gov.br>.

Título original en portugués: Saúde Brasil 2020/2021: anomalias congénitas prioritárias para a vigilância ao nascimento

Circulación: 1ª edición – 2022 – versión electrónica

Elaboración, distribución e informaciones:

MINISTERIO DE SALUD DE BRASIL

Secretaría de Vigilancia en Salud

Departamento de Análisis en Salud y Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles

Coordinación General de Informaciones y Análisis Epidemiológicos

SRTVN Quadra 701, via W5 Norte, lote D, Edifício PO 700, 6º piso

Código Postal: 70719-040 – Brasília/DF

Site: www.saude.gov.br

Email: cgiae@saude.gov.br

Editores generales:

Arnaldo Correia de Medeiros – SVS/MS

Luciana de Almeida Costa – DASNT/SVS

Editores científicos:

Decio Brunoni – Universidade Federal de São Paulo y Universidad Presbiteriana Mackenzie

Giovanny Vinícius Araújo de França – Cgiae/DASNT/SVS

Lavânia Schuler-Faccini – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Simone de Menezes Karam – Universidade Federal do Rio Grande

Editores científicos – versión en Español:

Ignacio Zarante – Pontificia Universidad Javeriana (COL)

Paula Hurtado-Villa – Pontificia Universidad Javeriana (COL) - *in memoriam*

Revisión técnica:

Augusto César Cardoso-dos-Santos – Cgiae/DASNT/SVS

Julia do Amaral Gomes – Cgiae/DASNT/SVS

Mariana Bertol Leal – Decit/SCTIE

Rita Mattiello – Pontificia Universidad Católica do Rio Grande do Sul

Valdelaine Etelvina Miranda de Araujo – Cgiae/DASNT/SVS

Proyecto gráfico:

Sabrina Lopes – Assessoria Editorial/Nucom/Necom/GAB/SVS

Maquetación:

Librum Soluções Editoriais

Normalización:

Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

Traducción:

Globo Tradução Ltda.

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministerio de Salud de Brasil. Secretaría de Vigilancia en Salud. Departamento de Análisis en Salud y Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles.

Salud Brasil 2020/2021 : anomalias congénitas prioritarias para vigilancia al nacimiento [recurso electrónico] / Ministerio de Salud, Secretaría de Vigilancia en Salud, Departamento de Análisis en Salud y Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles - Brasilia: Ministerio de Salud, 2022.

253 p. : il.

Traducción del: Saúde Brasil 2020/2021: anomalias congénitas prioritárias para a vigilância ao nascimento

Modo de acceso: World Wide Web:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/salud_brasil_2020_2021_anomalias_congenitas.pdf

ISBN 978-65-5993-307-5

1. Salud pública. 2. SUS (BR). 3. Anomalías congénitas. I. Título.

CDU 614(81)

Tabla de Contenido

| | |
|--|-----|
| PRESENTACIÓN | 5 |
| PARTE I | |
| REVISIÓN DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS PRIORITARIAS | 9 |
| 1 Anomalías congénitas y la importancia de la notificación | 10 |
| 2 Defectos del tubo neural | 27 |
| 3 Microcefalia congénita | 42 |
| 4 Cardiopatías congénitas | 55 |
| 5 Fisuras orofaciales | 71 |
| 6 Anomalías genitales y desórdenes de la diferenciación sexual | 83 |
| 7 Anomalías congénitas de los miembros | 98 |
| 8 Defectos de la pared abdominal | 114 |
| 9 Síndrome de Down | 130 |
| 10 Prevención de anomalías congénitas | 147 |
| PARTE II | |
| INFORMES DE EXPERIENCIA Y HERRAMIENTAS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA | 159 |
| 11 De la emergencia de salud pública por la microcefalia a la vigilancia de anomalías congénitas: la experiencia del Ministerio de Salud de Brasil | 160 |
| 12 De la emergencia de salud pública por la microcefalia a la vigilancia de anomalías congénitas: la experiencia de Pernambuco | 182 |
| 13 Anomalías congénitas en el sistema de información sobre nacidos vivos, 2001-2020: informe de experiencia de gestión del sistema en la ciudad de São Paulo | 198 |
| 14 Aplicación Web (app) “The Global Birth Defects Description and Coding” para la descripción y codificación de anomalías congénitas | 211 |
| 15 Aplicación Web (app) de libre acceso para el monitoreo de anomalías congénitas: el caso de Rio Grande do Sul | 228 |
| EQUIPO TÉCNICO | 247 |

PRESENTACIÓN

Ésta es la primera edición del libro *Salud Brasil: anomalías congénitas prioritarias para la vigilancia al nacimiento*, elaborado por la Coordinación General de Informaciones y Análisis Epidemiológicos (Cgiae), del Departamento de Análisis en Salud y Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles (DASNT), de la Secretaría de Vigilancia en Salud (SVS) del Ministerio de Salud de Brasil, en alianza con la Universidad Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS) y el Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), y con la colaboración de un grupo de expertos en el tema.

Las anomalías congénitas representan un grupo de cambios estructurales o funcionales que ocurren durante la vida intrauterina y son una causa importante de enfermedades crónicas, discapacidades y mortalidad fetal, en recién nacidos y niños. A nivel mundial, se estima que entre el 2% y el 3% de todos los recién nacidos tienen algún tipo de anomalía congénita.

En 2010, la 63^a Asamblea de la Organización Mundial de la Salud instó a todos los países a prevenir las anomalías congénitas, estimulando la promoción de programas de detección, así como al apoyo y atención de las personas con anomalías congénitas y sus familias. Además, el tema de las anomalías congénitas ganó prominencia en todo el mundo a partir de 2015, debido a la ocurrencia de una epidemia de microcefalia (un tipo de anomalía caracterizada por la reducción del perímetro cefálico) y otros hallazgos clínicos asociados con la infección intrauterina por el virus del Zika, inicialmente identificada en Brasil y posteriormente notada en otros países latinoamericanos. En ese momento, el Ministerio de Salud de Brasil desarrolló una serie de acciones en el contexto de la vigilancia y atención de la salud de los niños con esta nueva entidad patológica, que pasó a denominarse Síndrome Congénito por el virus del Zika (SCZ).

En 2017, con el cierre oficial del período de emergencia de salud pública relacionado con SCZ en Brasil, se identificó la necesidad de ampliar la estrategia de vigilancia, incluyendo las demás anomalías, independientemente de la causa, permitiendo así la identificación de estas en tiempo oportuno para realizar intervenciones encaminadas a mejorar la calidad de vida de los individuos afectados. Así, desde 2019, la SVS cuenta con un área técnica dedicada a estructurar e implementar la vigilancia activa de anomalías congénitas en el país.

Además, la colaboración es una palabra clave entre los programas nacionales de vigilancia de anomalías congénitas en todo el mundo, que comúnmente concentran esfuerzos y se organizan en redes de vigilancia para fortalecer la vigilancia local, estandarizar definiciones y métodos de captura de casos, comparar hallazgos epidemiológicos y medidas preventivas, entre otros. Por lo tanto, esta publicación puede ser útil para otros países que, como Brasil, pretenden estructurar una vigilancia nacional de anomalías congénitas.

El Objetivo principal de este libro es brindar información teórica y práctica sobre el reconocimiento y vigilancia de las anomalías congénitas al nacimiento, con el fin de fortalecer su registro en los sistemas de información oficiales (en el caso de Brasil, en el Sistema de Información sobre Nacidos Vivos, Sinasc) y posibilitar la calificación de políticas de salud. Desde 1990, Sinasc ha estado

recopilando información sobre todos los nacimientos en Brasil y tiene prominencia internacional como uno de los sistemas de informaciones sobre nacimientos más grandes y completos del mundoⁱ. Sin embargo, existe una clara heterogeneidad espacio-temporal en la notificación de anomalías a nivel nacional y, en la mayoría de los casos, dicha variabilidad puede atribuirse a un subregistro o registro erróneo de ciertos tipos de anomalías.

Con el fin de mejorar la calidad del registro de anomalías en Sinasc, se identificó la necesidad de establecer una lista de anomalías prioritarias para la vigilancia de los nacimientos. Así, el Ministerio de Salud de Brasil, en consenso con expertos en el tema, propuso una lista de ocho grupos de anomalías congénitas consideradas como prioritarias para la vigilancia al nacimiento y el fortalecimiento de su notificación en el Sinasc, con base en dos criterios principales: ser diagnosticables al nacer, o después, y tener una intervención preventiva y correctiva a diferentes niveles. La lista completa se presenta en lo Cuadro 1 y su proceso de construcción está documentado en un manuscrito científico de acceso abierto publicado en la revista de *Epidemiología y Servicios de Salud*ⁱⁱ. Es importante ratificar que, en Brasil, según lo establecido en la Ley nº. 13.685/2018, todas las anomalías identificadas por el médico durante el embarazo o al momento del parto deben estar descritas en la Declaración de Nacido Vivo (DNV) y registradas en Sinasc. Sin embargo, el enfoque en un número específico de anomalías es estratégico para la vigilancia, ya que permite la adopción de estrategias más efectivas para la formación de los profesionales de la salud que realizan su reconocimiento y notificación en el sistema.

ⁱCARDOSO-DOS-SANTOS, A. C. et al. Redes de colaboración internacional para la vigilancia de anomalías congénitas: una revisión narrativa. *Epidemiol. Serv. Saude*, v. 29, n. 4, p. e2020093, 2020. DOI: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000400003>. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ress/a/ssZpHBftPT5mjBYrVFDQXcz/?format=html>. Consultado en: 5 abr. 2021.

ⁱⁱCARDOSO-DOS-SANTOS, A. C. et al. Lista de anomalías congénitas prioritarias para la vigilancia bajo el Sistema de Información sobre Nacidos Vivos en Brasil. *Epidemiol. Serv. Saude*, v. 30, n. 1, p. e2020835, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000100030>. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ress/a/7XzrfFncXf964hFGMk6Ftzv/?lang=pt>. Consultado en: 5 abr. 2021.

Cuadro 1 – Lista de anomalías congénitas prioritarias para la vigilancia al nacimiento y fortalecimiento del registro en el Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (Sinasc), clasificadas según la CIE-10 – Brasil, 2021

| GRUPO DE ANOMALÍAS | CÓDIGO CIE-10 | DESCRIPCIÓN |
|--------------------------------|---------------|--|
| Defectos del tubo neural | Q00.0 | Anencefalia |
| | Q00.1 | Craneorraquisquisis |
| | Q00.2 | Iniencefalia |
| | Q01 | Encefalocele |
| | Q05 | Espina bífida |
| Microcefalia | Q02 | Microcefalia |
| Cardiopatías Congénitas | Q20 | Malformaciones congénitas de las cámaras y de las comunicaciones cardíacas |
| | Q21 | Malformaciones congénitas de los tabiques cardíacos |
| | Q22 | Malformaciones congénitas de las válvulas pulmonar y tricúspide |
| | Q23 | Malformaciones congénitas de las válvulas aórtica y mitral |
| | Q24 | Otras malformaciones congénitas del corazón |
| | Q25 | Malformaciones congénitas de las grandes arterias |
| | Q26 | Malformaciones congénitas de las grandes venas |
| | Q27 | Otras malformaciones congénitas del sistema vascular periférico |
| | Q28 | Otras malformaciones congénitas del sistema circulatorio |
| | Q35 | Paladar hendido |
| Fisuras orofaciales | Q36 | Labio hendido |
| | Q37 | Labio hendido con paladar hendido |
| | Q54 | Hipospadias |
| Anomalías de Órganos Genitales | Q56 | Sexo indeterminado y pseudohermafroditismo |
| | Q66 | Deformidades congénitas del pie |
| Defectos de miembros | Q69 | Polidactilia |
| | Q71 | Defectos, por reducción, del miembro superior |
| | Q72 | Defectos, por reducción, del miembro inferior |
| | Q73 | Defectos debidos a reducción de miembros no especificado |
| | Q74.3 | Artrogrirosis congénita múltiple |
| | Q79.2 | Onfalocele |
| | Q79.3 | Gastrosquisis |
| Síndrome de Down | Q90 | Síndrome de Down |

Fuente: CARDOSO-DOS-SANTOS, A. C. et al. Lista de anomalías congénitas prioritarias para la vigilancia bajo el Sistema de Información sobre Nacidos Vivos en Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 30, n. 1, p. e2020835, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000100030>. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ress/a/7XZrfFnxF964hFGMk6Ftzv/?lang=pt>. Consultado en: 5 abr. 2021.

Este libro está dividido en dos partes que proponen: (i) revisar las principales características clínicas de las anomalías congénitas enumeradas como prioritarias para la vigilancia del nacimiento; y (ii) presentar informes de experiencias de equipos brasileños, que trabajan a nivel nacional y local, para combatir la epidemia de SCZ, además de explorar herramientas que puedan ayudar en el proceso de identificación, codificación y vigilancia de anomalías congénitas.

La notificación adecuada en los sistemas de información oficiales es el primer paso hacia el establecimiento de una vigilancia nacional de anomalías congénitas. Fortaleciendo los sistemas existentes, será posible evaluar el impacto real de las anomalías en las poblaciones, además de producir información útil para promover medidas de prevención y atención ajustadas a la realidad de cada lugar. Por tanto, es fundamental que los profesionales e instituciones reconozcan la importancia de las anomalías congénitas en el contexto de la salud pública y registren a todas las anomalías congénitas diagnosticadas al nacer en los sistemas oficiales de información.

*Secretaría de Vigilancia en Salud
Ministerio de Salud de Brasil*

PARTE I

**REVISIÓN DE ANOMALÍAS
CONGÉNITAS PRIORITARIAS**

1

ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y LA IMPORTANCIA DE LA NOTIFICACIÓN

RESUMEN

OBJETIVO

Presentar una introducción sobre anomalías congénitas (AC), abordando la conceptualización, epidemiología, factores de riesgo, clasificación, desarrollo embrionario, estrategias de prevención, así como aspectos relacionados con la notificación de estos problemas de salud.

MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura, mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), direcciones en línea, informes y documentos oficiales.

RESULTADOS

Las AC son cambios que ocurren durante el desarrollo embrionario/fetal que afectan la estructura o función del cuerpo, tienen diferentes causas y, en muchos casos, pueden ser multifactoriales. Las AC tienen un gran impacto en el individuo, la familia y el sistema de salud. Están asociados con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Aproximadamente el 50% de las AC se pueden prevenir. Se pueden clasificar en malformaciones, disrupturas, deformidades y displasias. El tratamiento indicado puede ser quirúrgico o restringido a terapias de apoyo. Se recomienda la asesoría genética. El diagnóstico precoz y su registro en la Partida de Nacimiento son fundamentales, ya que permiten fundamentar los datos epidemiológicos para la vigilancia y seguimiento, por lo tanto, la planificación de estrategias de atención y prevención.

CONCLUSIÓN

Las AC son un problema de salud de gran importancia para la salud pública, dada la gran cantidad de personas afectadas por estas condiciones, y la posibilidad de crear políticas de prevención primaria y terciaria. En este contexto, el acto de notificar a una AC en el acta de nacimiento es capaz de generar una cadena de eventos que impactarán directamente en el individuo, su familia y el sistema de salud.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas. Sistemas de Información. Vigilancia de la salud pública. Vigilancia epidemiológica.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas (AC) son alteraciones que ocurren durante el desarrollo embrionario/fetal y que afectan la estructura o función del organismo, pudiendo detectarse durante el embarazo, al nacimiento o más adelante en la vida. Muchas provocan discapacidades y pueden comprometer el desarrollo integral del individuo (Cuadro 1). La AC se puede diagnosticar durante la atención prenatal o al nacer, como la anencefalia, que es una malformación; después del nacimiento o más tarde en la vida, como una cardiopatía congénita leve.¹ Es importante resaltar que no todas las AC tienen causas genéticas.

Se estima que las AC están presentes en alrededor del 3% al 6% de los nacimientos en todo el mundo.² En América Latina, esta prevalencia es del 5%, sin embargo, estos datos pueden estar subrepresentados debido a fallas en los registros. Aproximadamente el 94% de las AC ocurren en países de ingresos bajos y medios y, cada año, son responsables de más de 300.000 muertes en el período neonatal en todo el mundo. Entre las AC severas, se destacan los defectos del tubo neural (DTN), las cardiopatías congénitas y el Síndrome de Down (SD).²

Las AC pueden tener un gran impacto en el ámbito individual, familiar y socioeconómico, ya sea por su pronóstico clínico, riesgo de recurrencia en la familia, así como por disruptión en su estructura y en el sistema de salud por cronicidad y necesidad de atención multidisciplinaria, a menudo, de alta complejidad.^{3,4} Identificar oportunamente las AC facilita el diagnóstico y tratamiento adecuados, pudiendo orientar estrategias de prevención primaria, secundaria e terciaria. Así, este capítulo tiene como objetivo abordar las AC morfológicas o anatómicas, la etiología, los factores de riesgo, la fisiopatología, la morbilidad y la prevención.

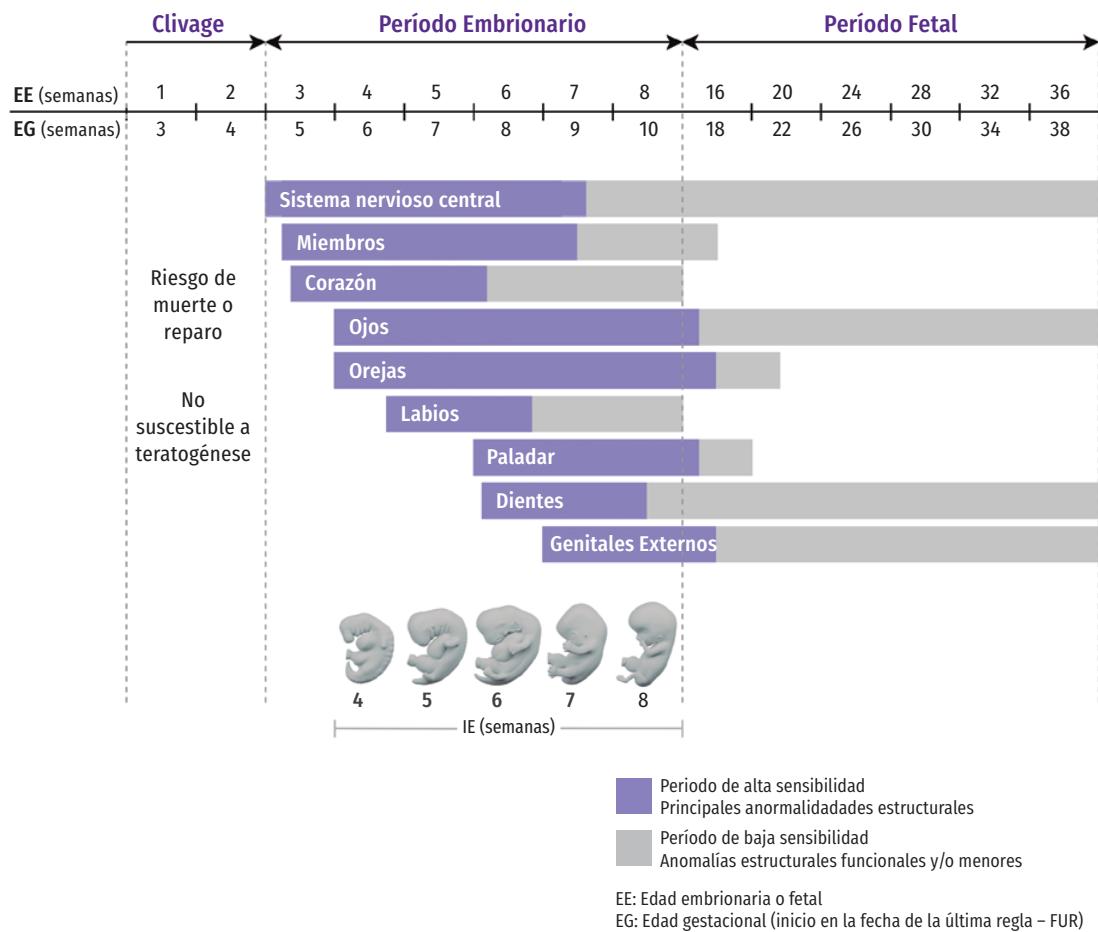
¿Cuándo ocurren las anomalías congénitas? Acerca del desarrollo embriofetal

Durante el embarazo, hay períodos críticos en los que los embriones y fetos son más susceptibles a agentes o factores que conducen a un desarrollo anormal. El desarrollo prenatal se puede dividir en períodos embrionario y fetal.

El período embrionario comienza con la fecundación (unión del ovocito con el espermatozoide) y la formación del cigoto. En ese momento se produce una serie de divisiones mitóticas que conducen al desarrollo de un conjunto de células llamadas mórula, con células totipotentes, con plena capacidad de regeneración. La mórula sufre un proceso de cavitación dando lugar al blastocisto que, al final de la primera semana de desarrollo, inicia el proceso de implantación en el útero. Entre la segunda y la tercera semana de desarrollo embrionario se consolida la implantación y se produce también el proceso de gastrulación, cuyo resultado es el establecimiento de las tres capas embrionarias, que darán lugar a todos los tejidos y órganos del cuerpo. En términos generales, es poco probable que las alteraciones y/o agresiones que se produzcan durante este período provoquen un desarrollo defectuoso. Las alteraciones en esta etapa conducen a la muerte del embrión o son compensadas por las propiedades reguladoras del embrión temprano.⁵

Entre la tercera y la octava semana de desarrollo, se establecen la mayoría de los órganos y regiones del cuerpo. Este período, conocido como período de organogénesis, es de máxima susceptibilidad al desarrollo de estructuras anormales. Si algún factor físico, químico, intrínseco (genético o no) interviene en este período de desarrollo, pueden ocurrir anomalías congénitas. En el Gráfico 1 se puede observar el período de mayor y menor susceptibilidad a anomalías congénitas, mostrando la sensibilidad por órgano.

Gráfico 1 – Ilustración esquemática que muestra los períodos de desarrollo intrauterino y la susceptibilidad de diferentes órganos y estructuras a los teratógenos



Fuente: Los autores, adaptado de MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. *Defeitos Congênitos Humanos*. In: MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. *Embriología Clínica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p. 161-193; CARLSON, B. M. *Embriología Humana e Biología do Desenvolvimento*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

Nota: En las dos primeras semanas (“todo o nada”) el teratógeno daña todas las células del embrión, provocando que muera o se regenere por completo y no presente cambios. Las barras de color violeta indican períodos de alta sensibilidad a los teratógenos, que pueden causar defectos importantes en los órganos y estructuras indicados. Las barras grises muestran el período de baja sensibilidad a los teratógenos, donde se pueden establecer anomalías estructurales, funcionales o menores. IE/F: Edad embrionaria o fetal en semanas (inicio en la concepción); EG: edad gestacional en semanas (inicio en la fecha de la última regla – FUR).

Después del período de organogénesis, termina el período embrionario y comienza el período fetal, que dura hasta el nacimiento. En el período fetal se consolidan algunas estructuras que comenzaron a desarrollarse en el período embrionario, como, por ejemplo, el cierre del paladar. Algunos sistemas siguen su desarrollo en el período fetal, como los sistemas respiratorio y nervioso. Hay menos probabilidad de que ocurran anomalías estructurales congénitas en este período. Las anomalías que surgen en el período fetal tienden a ser funcionales (p. Ej., Discapacidad intelectual) o implican alteraciones en el crecimiento de las estructuras fetales.⁵⁻⁸

¿Cuáles son las principales causas de anomalías congénitas?

Las AC pueden ser causadas por factores genéticos, ambientales o multifactoriales. En este caso, se presentan de forma aislada debido a una combinación de predisposición genética y factores ambientales (herencia multifactorial), que pueden comprender la interacción entre gen-gen y gen-ambiente, siendo conocido como factores **multifactoriales**.

Las **causas genéticas** se clasifican en monogénicas y cromosómicas. Las determinadas por alteraciones en un solo gen se denominan monogénicas. Estas alteraciones pueden ser heredadas o suceder por casualidad (nueva mutación o *de nuevo*). Cuando se heredan, pueden ocurrir de diferentes maneras. En el modo autosómico dominante, el niño puede heredar la mutación que causa las AC, formando un conjunto de características que se pueden denominar síndrome o secuencia, como se verá a continuación. La mutación también se puede heredar de ambos padres, incluso si no tienen AC. En este caso, la herencia se conoce como autosómica recesiva y se dice que los padres son portadores y la descendencia afectada.¹ Un tercer modo de herencia está ligado al sexo o ligado al X, la madre porta una mutación en uno de sus cromosomas X y la transmite a la descendencia masculina.⁹

Los problemas en la cantidad o estructura de los cromosomas también causan AC. Estos problemas ocurren cuando hay una falla en la separación de los cromosomas durante la división celular, un proceso que se llama no disyunción y que puede ocurrir con mayor frecuencia cuando la mujer embarazada tiene 35 años o más.

Las anomalías congénitas también pueden ser causadas por **factores ambientales**, llamados teratógenos, que son agentes externos al embrión en desarrollo, y representan del 7% al 10% de las causas de AC.^{10,11} Pueden ser agentes físicos, químicos, biológicos, mecánicos o nutricionales, que incluyen afecciones maternas, infecciones, ingestión/intoxicación por metales pesados, uso de medicamentos y drogas, exposición a radiaciones, entre otros.¹⁰ Los teratógenos humanos son particularmente difíciles de identificar, ya sea mediante sistemas de vigilancia epidemiológica o mediante observaciones clínicas. Debido a esto, solo una pequeña parte de los agentes externos se reconocen como teratógenos o tienen sus anomalías asociadas bien descritas.¹² El Cuadro 1 contiene una lista de algunos teratógenos humanos ya descritos y sus anomalías asociadas. Para la mayoría de ellos, la identificación se realizó a través de informes de casos realizados por médicos.

Cuadro 1 – Principales teratógenos conocidos en humanos y sus anomalías congénitas más frecuentes

| TERATÓGENOS | | AC RELACIONADO EN HUMANOS |
|---------------------------|---|--|
| Físicos y químicos | Radiación ionizante (dosis por encima de 5Sv) | Microcefalia, discapacidad intelectual, anomalías esqueléticas y restricción del crecimiento intrauterino |
| | Mercurio | Anomalías del sistema nervioso central |
| | Plomo | Prematuridad, anomalías cardíacas y anomalías de las extremidades. |
| | Bifenilo policlorado | Restricción del crecimiento intrauterino |
| Drogas y medicinas | Alcohol | Síndrome de alcoholismo fetal (microcefalia, dismorfia facial, anomalías cardíacas y del sistema nervioso central, restricción del crecimiento pre y posnatal), trastornos del comportamiento, dificultades de aprendizaje, memoria y atención |
| | Tabaquismo | Fisuras orofaciales, prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino y anomalías del neurodesarrollo (Trastorno de déficit de atención e hiperactividad) |
| | Cocaína | Bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad, anomalías del sistema nervioso central, microcefalia y trastornos neuroconductuales |
| | Talidomida | Focomelia y otros defectos por reducción de extremidades, microftalmia, microtia, anomalías cardíacas y agenesia renal |
| | Warfarina | Anomalías oculares, hipoplasia nasal, anomalías del sistema nervioso central |
| | Retinoides | Microtia, anomalías cardíacas y del sistema nervioso central |
| | Carbamazepina | Defectos en el cierre del tubo neural |
| | Ácido valproico | Defectos del cierre del tubo neural, embriopatía por ácido valproico (anomalías craneofaciales, cardiovasculares, restricción del crecimiento intrauterino), trastornos neuroconductuales |
| | Lítio | Anomalías cardiovasculares |
| | Inhibidores de la ECA | Displasia renal, insuficiencia renal, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino y deformidades de la secuencia de oligohidramnios |
| | Metotrexato | Defectos de cierre del tubo neural, hidrocefalia y anomalías esqueléticas |
| | Misoprostol | Anomalías neurológicas (parálisis facial congénita, otras parálisis craneales), defectos de reducción de extremidades (tipo amputación), pie zambo. |
| | Dietilestilbestrol | Anomalías del sistema reproductivo, mayor incidencia de cáncer de vagina en la descendencia femenina |
| | Tetraciclina | Anomalías del esmalte dental |
| | Andrógenos | Virilización de genitales externos en fetos 46, XX |

continua

conclusión

| | TERATÓGENOS | AC RELACIONADO EN HUMANOS |
|----------------------|-----------------------------|---|
| Agentes biológicos | Toxoplasmosis | Microcefalia, coriorretinitis, discapacidad intelectual, ventriculomegalia, hidrocefalia, hepatoesplenomegalia y Epilepsia |
| | Rubéola | Anomalías cardíacas, sordera, cataratas, microftalmia y otras anomalías oculares, discapacidad intelectual, microcefalia, parálisis cerebral y restricción del crecimiento intrauterino |
| | Citomegalovirus | Sordera neurosensorial, convulsiones, ictericia, hepatoesplenomegalia, restricción del crecimiento intrauterino y Microcefalia |
| | Sífilis | Coriorretinitis, discapacidad intelectual, osteocondritis, ictericia, hepatoesplenomegalia, restricción del crecimiento intrauterino, sordera, hidrocefalia y anomalías faciales |
| | HIV | Restricción del crecimiento intrauterino, microcefalia posnatal |
| | ZIKV | Microcefalia y anomalías cerebrales disruptivas, hipertoniía, artrogriposis, dismorfia facial |
| Condiciones maternas | Obesidad severa | Defectos en el cierre del tubo neural |
| | Diabetes mellitus | Defectos cardiovasculares, defectos de cierre del tubo neural, defectos del sistema nervioso central, macrosomía, defectos esqueléticos y displasia de la cola |
| | Deficiencia de ácido fólico | Defectos en el cierre del tubo neural |
| | Deficiencia de yodo | Hipotiroidismo congénito, daño neurológico (deterioro cognitivo e intelectual) |
| | Hipertermia | Defectos en el cierre del tubo neural |

Fuente: Los autores.

Para obtener más informaciones, consulte el Sistema Nacional de Información de Teratógenos (Siat): www.gravidezsegura.org

Fue solo a partir de la década de 1940 cuando se reconoció que los factores ambientales causaban anomalías congénitas y otros resultados del embarazo. La primera evidencia de esto fue el reporte de un caso de cataratas congénitas en bebés con exposición intrauterina a la rubéola.¹³ La acción teratogénica de un agente dependerá de diferentes factores, como la dosis y el período de exposición al agente durante el embarazo.^{11,14} La ventana de acción teratogénica de un agente es una característica importante y se refiere al período del embarazo en el que los órganos y tejidos que se sabe que están afectados por este agente son más sensibles a él, es decir, el período con mayor riesgo de que este teratógeno cause las anomalías observadas. Es importante enfatizar que esta ventana de acción es responsable de la AC observada para cada agente, además del hecho de que exposiciones en diferentes períodos dentro de la ventana de acción teratogénica para el mismo teratógeno pueden resultar en diferentes anomalías.¹⁵ Por tanto, los efectos de un teratógeno se suelen observar en un patrón específico de AC o una anomalía específica durante un período sensible de gestación con un efecto dosis-dependiente.

La mayoría de las anomalías relacionadas con los teratógenos se deben a afecciones maternas (Cuadro 1). Las enfermedades maternas crónicas y los trastornos metabólicos como la diabetes y posiblemente la obesidad están relacionados con la aparición de AC, siendo la diabetes un riesgo importante de anomalías cardíacas¹⁶ y defectos de cierre del tubo neural (NTD).¹⁷

Las infecciones congénitas también son una causa de AC dentro de los factores ambientales, considerándose una clase de teratógenos de tipo biológico. Su relevancia clínica y epidemiológica es tal que las principales afecciones se han agrupado bajo las denominadas “STORCH”, refiriéndose a la sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simple 1 y 2.¹ Ejemplo más reciente de infección congénita como factor de riesgo de anomalías, el virus Zika ganó notoriedad en 2015 cuando se asoció con una mayor incidencia de microcefalia en niños recién nacidos de mujeres embarazadas infectadas durante el embarazo.¹⁸

Las drogas legales e ilegales, medicamentos, agentes químicos y agentes físicos, representan alrededor del 1% de las causas de AC.¹¹ De las drogas legales, cabe destacar que no existe una dosis segura para el consumo de bebidas alcohólicas que garantice el desarrollo normal del embrión, pudiendo existir el desarrollo del síndrome alcohólico fetal (SAF). El uso de medicamentos durante el embarazo debe ser supervisado por un profesional de la salud, quien debe evaluar los riesgos y beneficios de su uso, así como la dosis y edad gestacional en curso, debido a la gran cantidad de fármacos asociados al desarrollo de anomalías congénitas, siendo los más reconocidos anticonvulsivos, la talidomida, el ácido retinoico y la warfarina (Cuadro 1).¹⁹

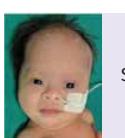
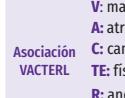
El medicamento con acción teratogénica mejor documentada es la talidomida, debido a la llamada “tragedia de la talidomida” ocurrida a principios de la década 1960, en la que más de 10.000 niños se vieron afectados por los efectos teratogénicos del medicamento. El conjunto de anomalías congénitas provocadas por la talidomida se conoce como embriopatía por talidomida e incluye malformaciones de las extremidades, principalmente focomelia, malformaciones del corazón, ojos y oídos.²⁰ En Brasil, este medicamento sigue siendo una causa de anomalías congénitas en los recién nacidos.²¹⁻²³.

La exposición materna a sustancias químicas como el plomo y el mercurio puede aumentar el riesgo de AC, especialmente malformaciones. Además, el estatus socioeconómico desfavorable puede ser un determinante indirecto de la AC, ya que el 94% de las anomalías congénitas importantes ocurren en países de ingresos bajos y medios. Esto posiblemente se deba a la falta de acceso de las mujeres embarazadas a una nutrición adecuada, mayor exposición a infecciones y menor acceso a la salud.²

¿Cómo clasificamos las anomalías congénitas?

En cuanto a la morbilidad, las AC se clasifican en menores y mayores (Figura 1). Las AC menores provienen del período fetal y generalmente no causan problemas importantes, siendo las más frecuentes en la población general. Sin embargo, se debe verificar si su ocurrencia es aislada, ya que la presencia de dos o más AC menores puede indicar anomalías internas mayores. De los niños que nacen con tres o más anomalías menores, el 90% tiene una anomalía mayor que requiere una investigación exhaustiva. Ejemplos de anomalías menores son: apéndices preauriculares, polidactilia digitiforme e hipospadias (Figura 1).

Figura 1 – Clasificación de anomalías congénitas

| ¿CÓMO CLASIFICAMOS LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS? | | | |
|--|-----------------------------|---|--|
| CLASIFICACIÓN SEGÚN | SUBTIPOS Y SU DEFINICIÓN | | EJEMPLOS |
| MORBILIDAD | Malformaciones menores | No ocasionan problemas significativos, siendo los más frecuentes en la población. |  Polidactilia |
| | Malformaciones mayores | Se originan en el período embrionario y constituyen anomalías estructurales con consecuencias sociales y/o médicas, siendo menos frecuentes en la población. |  Fisuras orofaciales |
| PATOGENIA | Malformación | Son el resultado de problemas en el proceso de formación de órganos o estructuras (anormales o incompletas). |  Sindactilia |
| | Disrupción | Resultado de la interrupción o interferencia extrínseca que se produce en un proceso de formación de un órgano o parte del cuerpo. |  Focomelia por talidomida |
| | Displasia | Como resultado de una anomalía en la histogénesis de uno o más tejidos. |  Displasia esquelética |
| | Deformidad | El desarrollo inicial ocurre normalmente, sin embargo, dada la acción de fuerzas mecánicas, la estructura se deforma. |  Pie zumbo debido a miopatía |
| PRESENTACIÓN CLÍNICA | Aislada | Presencia de una sola anomalía congénita. |  Coloboma de íris |
| | Secuencia | Una sucesión de cambios o errores provocados por la misma malformación, interrupción o deformidad. |  Secuencia de Pierre Robin |
| | Síndrome | Es un conjunto de anomalías congénitas que tienen una relación patológica, pero que no constituyen una secuencia. |  Síndrome de Down |
| | Asociación | Conjunto de anomalías congénitas que se presentan con una frecuencia superior a la esperada para combinaciones aleatorias. | V: malformaciones Vertebrales A: atresia Anal C: cambios Cardiacos TE: fistula Traqueoesofágica R: anomalías Renales L: anomalías en las extremidades (Limbs)  |
| | Anomalía congénita múltiple | Presencia de dos o más anomalías congénitas mayores que no están relacionadas, reflejando una asociación aleatoria que no constituye un síndrome o una secuencia ya descrita. |  Omfalocеле  Fisuras orofaciales |

Fuente: WHO; CDC; ICBDSR. **Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies.** Geneva: WHO, 2014.

Las AC mayores se originan en el período embrionario y constituyen anomalías estructurales con consecuencias sociales y/o médicas, siendo poco frecuentes en la población. En general, requieren intervenciones médicas o quirúrgicas. Tales anormalidades son las responsables de las tasas de mortalidad, morbilidad y discapacidad relacionadas con los defectos de nacimiento.⁹ Algunos ejemplos son: fisuras orofaciales, labio y paladar hendido, anencefalia, Síndrome de Down y cardiopatías congénitas.²⁴

Las AC también se pueden clasificar según su patogenia, como malformación, disruptión, displasia o deformidad. Son llamadas **malformaciones** las AC estructurales que están presentes en un órgano, parte de un órgano o en regiones más extensas del cuerpo y que son el resultado de problemas en el proceso de formación, en la organogénesis de la(s) estructura(s) en cuestión, que pueden no formarse, formando de forma anormal o incompleta. **Disrupción** es el término diseñado para referirse a una anomalía estructural que, al igual que las malformaciones, puede presentarse en un órgano, parte de un órgano o en un área más extensa del cuerpo, sin embargo, a diferencia de la malformación, la alteración no es el resultado de una formación incorrecta, sino la interrupción o interferencia extrínseca que se produce en un proceso de formación que se produciría de forma normal. Un ejemplo de ello son los cambios estructurales derivados de infecciones congénitas (rubéola, sífilis, citomegalovirus), radiaciones ionizantes, medicamentos (talidomida, tetraciclinas, hidantoína) y/o drogas (alcohol, cocaína). Cambios estructurales resultantes de la acción de las bandas amnióticas. Las bandas fibrosas que se originan en el saco amniótico y que tienen la capacidad de envolver el cuerpo del feto también se consideran disruptiones.²⁵

Las AC resultantes de anomalías en la histogénesis de uno o más tejidos, así como las consecuencias morfológicas de estos cambios, se denomina **displasia**. Las displasias, en general, afectan a tejidos como la piel, cerebro, cartílago o huesos, y pueden afectar a los tejidos de forma localizada o generalizada, por ejemplo, acondroplasia, hemangioma, displasia ectodérmica. Y las **deformidades** son las AC en la forma o posición de una determinada parte del cuerpo resultante de la acción de fuerzas mecánicas sobre esta estructura después de su desarrollo inicial, es decir, el desarrollo inicial ocurre normalmente, sin embargo, dada la acción de fuerzas mecánicas sobre la estructura se deforma, por ejemplo: Facies de Potter, luxación congénita de cadera, asimetría de cadera, pie zambo por miopatía.²⁶

Además, las AC se pueden clasificar según su presentación clínica, dividiéndose en **anomalía aislada**, secuencia, síndrome, asociación o anomalía congénita múltiple. Una anomalía aislada es aquella que se presenta de forma única y el recién nacido no tiene otra anomalía relacionada. Al conjunto de anomalías relacionadas que se originan a partir de un solo defecto o factor mecánico primario se denominan **secuencia**. La secuencia representa una sucesión de alteraciones o errores provocados por la misma malformación, disruptión o deformidad, tales como: secuencia de oligohidramnios, secuencia de Pierre Robin. Las secuencias se consideran anomalías aisladas, excepto cuando forman parte de un síndrome.²⁶ El **síndrome** es un conjunto de AC que tiene una relación patológica, un patrón reconocible, y cuya causa es conocida. Puede ser el resultado de factores genéticos, ambientales o la interacción entre los dos. Ejemplos de síndromes son la trisomía 21 (Síndrome de Down), el resultado de una anomalía cromosómica, y el síndrome de rubéola congénita, que es el resultado de una infección.²⁵

El conjunto de anomalías congénitas que aparece con más frecuencia de lo esperado para combinaciones aleatorias se denomina **asociación**. Un ejemplo es la asociación conocida por las siglas VACTERL y caracterizada por la presencia de anomalías vertebrales, atresia anal, anomalías cardíacas, fistula traqueoesofágica, anomalías renales y anomalías de las extremidades. Cuando hay presencia de dos o más AC mayores que no están relacionadas, reflejando una asociación aleatoria que no constituye un síndrome o una secuencia ya descrita, existe una anomalía **congénita múltiple**.^{25,26}

¿Existe tratamiento para las anomalías congénitas?

La mayoría de las AC son sometidas a tratamiento quirúrgico, que puede corregir o reducir las repercusiones fatales o invalidantes de los defectos congénitos, reduciendo su morbilidad. A continuación, destacamos el gran avance que ha supuesto la cirugía cardíaca en el tratamiento de las cardiopatías congénitas, que son el grupo más frecuente de AC. Por tanto, la identificación y derivación precoces son fundamentales y, en algunos casos, como la hidrocefalia, el diagnóstico prenatal es decisivo para la planificación terapéutica. Para las condiciones en las que la intervención quirúrgica no es posible, las terapias fisiomotoras, del habla y ocupacionales están apoyando el entrenamiento de individuos con deterioro del desarrollo neuropsicomotor para una mejor integración social y calidad de vida.

Considerando las AC que forman parte del ámbito de las enfermedades de origen genético, el asesoramiento genético y el apoyo psicológico son aspectos claves para apoyar al niño y su familia a la hora de informar sobre la patología, sus repercusiones, tasas de recurrencia y posibilidades terapéuticas. Estas medidas permiten una toma de decisiones informadas.¹

¿Cómo podemos prevenir las anomalías congénitas?

Las estrategias para prevenir anomalías congénitas son extremadamente importantes durante la planificación y el seguimiento del embarazo. Antes de la concepción, los equipos de salud pueden ayudar en la planificación reproductiva, evaluando la situación de salud de la mujer y ayudando a aclarar dudas sobre el embarazo. Asimismo, la atención prenatal se vuelve importante para la prevención de la AC a través de exámenes, complementos nutricionales, vacunación, prevención de infecciones, entre otros. Se pueden solicitar exámenes de seguimiento, como la evaluación de la anatomía fetal mediante ecografía detallada y ecocardiografía fetal, para una evaluación clínica adicional.²⁷

Las intervenciones recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como estrategia de prevención de las AC incluyen combatir la nutrición inadecuada asegurando que las mujeres jóvenes y embarazadas tengan acceso a una dieta variada y equilibrada, orientada al consumo adecuado de vitaminas y minerales. La suplementación de vitaminas puede y debe realizarse durante el cuidado prenatal. La suplementación con ácido fólico en el período periconceptual es importante para prevenir anomalías del tubo neural.²⁸ La suplementación con hierro está indicada durante la atención prenatal y hasta el tercer mes posparto para prevenir el bajo peso

al nacer, la anemia y la deficiencia de hierro en mujeres embarazadas.^{29,30} Otros suplementos que deben ser evaluados por el profesional sanitario y que se recomiendan en contextos específicos son: calcio, vitamina A y yodo. No se recomienda la suplementación con vitamina C, D y E para mejorar los resultados maternos y perinatales.³⁰

La vacunación de la mujer embarazada debe ser recomendada por el profesional de la salud, teniendo en cuenta los riesgos individuales de cada embarazo. Vacunas contra la influenza y dTpa (difteria, tétanos y tos ferina), que deben realizarse entre la semana 27 y 36, están indicadas para todas las mujeres embarazadas, siendo seguras para la madre y el bebé.³¹ La planificación adecuada de una vacuna puede prevenir la aparición de infecciones congénitas y debe evaluarse de acuerdo con los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta las regiones geográficas en las que se encuentran las gestantes. Asimismo, la detección, prevención y tratamiento de infecciones maternas como las STORCH son importantes y están indicadas las pruebas para detectar infecciones.

Además de los exámenes de seguimiento, la suplementación y la vacunación, otras estrategias de prevención de la AC incluyen el control de enfermedades maternas como la diabetes mellitus y obesidad.² También es recomendable informar a la gestante sobre los posibles desenlaces tras el uso de drogas, legales e ilegales, o la exposición a otras sustancias ambientales, como metales pesados y plaguicidas, con el fin de evitar la exposición materna a posibles teratógenos.² El rol del profesional de la salud también es relevante al informar a la madre sobre el uso de medicamentos de venta libre o sin evaluar los posibles riesgos para el feto, ya que algunos medicamentos están contraindicados durante el embarazo por ser teratogénicos.

La adherencia a las estrategias de prevención antes mencionadas se facilita a través de un buen seguimiento y adherencia a la atención prenatal, y permite la reducción de la exposición de la gestante a agentes posiblemente dañinos para el embarazo y el bebé, previniendo el desarrollo y aumento de la tasa de AC. Más adelante, este libro cubrirá la prevención de AC con más detalle en un capítulo específico.

Anomalías congénitas: ¿cómo registrarse y notificar?

En Brasil, las AC detectables al nacer debe informarse en la Declaración de Nacido Vivo (DNV). Esta declaración está compuesta por tres copias y dividida en ocho bloques. En el campo 6 del bloque I se debe llenar “sí”, indicando la presencia de anomalías. En el campo 41 del bloque VI deben describirse todas las anomalías congénitas visibles. Cuanto mejor se describa, mejor será la codificación. Cada diagnóstico, considerando una o más anomalías, debe ser informado en la DNV y en el Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (Sinasc). Es función del médico describir las AC en DNV. Todas las anomalías observadas deben registrarse, sin jerarquías ni intentar agruparlas en síndromes. La codificación calificada de las anomalías descritas según la décima versión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) debe ser realizada preferentemente en un segundo momento por personas capacitadas para esta función. Por lo tanto, cuanto mejor se describa la AC, mejor será el trabajo de codificación.^{26,32}

Después de todo, ¿por qué es importante notificar?

En este contexto, el acto de notificar a una AC en DNV es capaz de generar una cadena de eventos que impactarán directamente en el individuo, su familia y el sistema de salud. A nivel individual y familiar, el conocimiento de que el niño tiene una o más anomalías dará lugar a un adecuado diagnóstico y derivación a servicios de referencia para tratamiento, seguimiento, asesoramiento genético y rehabilitación. Además, permitirá a la familia tomar decisiones para un futuro embarazo con base a la información y evidencia informada por el equipo de salud. Aún así, puede proporcionar la llamada **alerta**, con la identificación de una incidencia superior a la esperada para la población de un área geográfica determinada (por ejemplo, en los casos de síndrome de talidomida fetal en la década de 1960 y del síndrome congénito de Zika, que ocurrió recientemente), lo que, a su vez, permite la implementación de diferentes medidas de gestión, atención y prevención. En el contexto de la salud pública, el registro de AC permite conocer la prevalencia real de dichas enfermedades y puede identificar la necesidad de estrategias o políticas de prevención primaria, secundaria y terciaria. Aunque este tema se trata en detalle en este volumen, un ejemplo interesante es la recomendación de usar ácido fólico en el período periconceptual, una estrategia de prevención primaria exitosa a nivel mundial.³³

Todas estas estrategias, posibles desde la notificación, sumadas a la alarma de posibles cambios de frecuencias en el espacio o tiempo, además del impacto en la salud y calidad de vida del afectado y su familia, tienen un impacto social directamente sobre la población, ya que, como se señaló anteriormente, repercutirán en la salud pública y permitirán la creación de medidas adecuadas para las poblaciones afectadas.

Cuadro 2 – Lo que necesita saber sobre las anomalías congénitas (AC)

| | |
|---------------------------------|--|
| DEFINICIÓN | Cambio que afecta la estructura o función del cuerpo presente desde el nacimiento |
| ETIOLOGÍA | <ul style="list-style-type: none"> • Ambiente • Genética • Multifactorial (gen y ambiente) • Desconocida: 50% |
| CLASIFICACIÓN (FIGURA 2) | <ul style="list-style-type: none"> • Morbilidad (menores y mayores) • Patogenia (malformación, disruptión, displasia o deformidad) • Presentación clínica (anomalía aislada, secuencia, anomalía congénita múltiple, asociación o síndrome) |
| EPIDEMIOLOGÍA | 3% - 6% de nacimientos en el mundo |
| FACTORES DE RIESGO | <ul style="list-style-type: none"> • Edad parental avanzada • Edad materna joven • Consanguinidad • Enfermedades maternas crónicas no controladas o agudas en el embarazo • Infecciones de transmisión sexual • Exposición a medicamentos y drogas legales e ilegales • Exposición ocupacional • Factores mecánicos • Factores socioeconómicos y demográficos |
| PREVENCIÓN | Al menos el 50% de la AC se puede prevenir en diferentes niveles de prevención: <ul style="list-style-type: none"> • Primario (por ejemplo, uso de ácido fólico) • Secundario (por ejemplo, diagnóstico prenatal/asesoramiento genético) • Terciario (por ejemplo, rehabilitación) |
| DIAGNÓSTICO | <ul style="list-style-type: none"> • Prenatal: ecografía obstétrica, pruebas de detección/diagnóstico específico • Al nacer: examen físico del recién nacido, pruebas de detección/diagnóstico específico |
| CÓMO REGISTRAR | Completar la Declaración de Nacido Vivo (DNV) <ul style="list-style-type: none"> • Campo 6: sí • Campo 41: describe la AC |

Fuente: Los autores.

INFOGRAFÍA



Fuente: Los autores. Design original Emphasis Design, Anomalías Congénitas/Vigilancia RS, adaptado SVS.

REFERENCIAS

- 1 CHRISTIANSON, A.; HOWSON, C.P.; MODELL, B. **March of Dimes Global Report on Birth Defects:** The hidden toll of dying and disable children. New York: March of Dimes, 2006.
- 2 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Congenital anomalies.** Genebra: WHO, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 3 HOROVITZ, D. D. G.; LLERENA, J. C.; MATTOS, R. A. de. Birth defects and health strategies in Brazil: an overview. **Cad. saúde pública**, v. 21, n. 4, p. 1055-1064, 2005.
- 4 LARRANDABURU, M.; NOBLE, A. Los defectos congénitos: síndrome de las tres D. **Rev. Méd. Urug.**, v. 29, n. 4, 2013.
- 5 CARLSON, B. M. **Embriología Humana e Biología do Desenvolvimento.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- 6 MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. **Embriología Clínica.** 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- 7 SADLER, T. W. **Langman – Embriología Médica.** 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- 8 SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P. R. F-WP. **Larsen – Embriología Humana.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- 9 JONES, K. L. Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- 10 MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. Defeitos Congênitos Humanos. In: MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. **Embriología Clínica.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 161-193.
- 11 BRENT, R. L. The cause and prevention of human birth defects: What have we learned in the past 50 years? **Congenit Anom (Kyoto)**, v. 41, n. 1, p. 3-21, Mar. 2001.
- 12 DE SANTIS, M. et al. Risk of drug-induced congenital defects. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 117, p. 10-19, 2004.
- 13 GREGG, N. M. Congenital Cataract Following German Measles in the Mother. **Epidemiol. Infect.**, v. 107, n. 1, p. 3-14, 1991.
- 14 FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Manual de Teratogênese em Humanos.** [S. l.]: Febrasgo, 2011.
- 15 GILBERT-BARNESS, E. Teratogenic causes of malformations. **Ann. Clin. Lab. Sci.**, v. 40, p. 99-114, 2010.
- 16 HERRERA, J. N.; HUIDOBRO, M. G.; OVALLE, L. C. Congenital malformations among offspring of diabetic women Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. **Rev. Med. Chil.**, v. 133, n. 5, p. 547-554, 2005.
- 17 SALBAUM, J. M.; KAPPEN, C. Neural tube defect genes and maternal diabetes during pregnancy. **Birth Defects Res. Part A – Clin. Mol. Teratol.**, v. 88, n. 8, p. 601-611, Aug. 2010.
- 18 DEL CAMPO, M. et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **Am. J. Med. Genet. Part A**, v. 173, n. 4, p. 841-857, 1 Apr. 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28328129/>. Consultado en: 23 feb. 2021.

- 19 STEFANI, R. R. et al. Malformações congênitas: principais etiologias conhecidas, impacto populacional e necessidade de monitoramento. **Acta méd. (Porto Alegre)**, v. 39, n. 1, p. 155-184, 2018.
- 20 SMITHELLS, R. W.; NEWMAN, C. G. H. Recognition of thalidomide defects. **BMJ Publishing Group**, v. 29, p. 716-723, 1992.
- 21 VIANNA, F. S. L. et al. Recognition of the phenotype of thalidomide embryopathy in countries endemic for leprosy: new cases and review of the main dysmorphological findings. **Clin. Dysmorphol.**, v. 22, n. 2, p. 59-63, Apr. 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23448904/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 22 SCHULER-FACCINI, L. et al. New cases of thalidomide embryopathy in Brazil. **Birth Defects Res Part A – Clin. Mol. Teratol.**, v. 79, n. 9, p. 671-672, Sep. 2007.
- 23 SALES LUIZ VIANNA, F. et al. The impact of thalidomide use in birth defects in Brazil. **Eur. J. Med. Genet.**, v. 60, n. 1, p. 12-15, 1 Jan. 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27638330/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 24 ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUDE. Disease Control and Prevention. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. **Vigilancia de anomalías congénitas: manual para gestores de programas**. Ginebra: OMS, 2015.
- 25 COSTA RICA. Ministerio de Salud. **Protocolo de vigilancia de defectos congénitos en Costa Rica**. San José: MS, 2018.
- 26 BRASIL. **Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo**. Brasília, DF: MS, 2011.
- 27 BONILHA, E. de A. et al. Manual de aperfeiçoamento no diagnóstico de anomalias congênitas. In: SÃO PAULO (SP). **Manual de aperfeiçoamento no diagnóstico de aneomalias congênitas**. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2012. p. 97. Disponible en: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/sinasc/SINASC_ManualAnomaliasCongenitas_2012.pdf. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 28 THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Use of Psychiatric Medications During Pregnancy and Lactation. **Clinical Guidance Practice Bulletin**, n. 92, p. 1-20, Apr. 2008.
- 29 BRASIL. Ministério da saúde. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais**. Brasília, DF: MS, 2013.
- 30 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience**. Genebra: WHO, 2016.
- 31 ACGO. Maternal Immunization. **Am. Coll. Obstet. Gynecol.**, v. 131, n. 6, p. e214-e217, Jun. 2018.
- 32 BRASIL. Ministério da saúde. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS**. Brasília, DF: MS, 2017.
- 33 NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Folate – Health Professional Fact Sheet**. [S. l.]: NIH, 2020.

2

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

RESUMEN

OBJETIVO

Abordar temas sobre defectos del tubo neural (DTN), describiendo su formación, definiciones, clasificación, epidemiología, manejo y formas de registro.

MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura, mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), direcciones en línea, informes y documentos oficiales.

RESULTADOS

Los cambios en la neurulación, en el momento del cierre en cualquier porción del tubo neural, producen DTN, variando el fenotipo según la región del tubo neural que permanece abierto. A partir de ahí, estas anomalías se pueden clasificar en anencefalia, craneorraquisquisis, encefalocele o espina bífida. Cada año, 300 mil niños nacen con DTN en el mundo y en Brasil, la suma de DTN llega a 24 casos por cada 10.000 nacimientos. Los factores nutricionales, ambientales y genéticos ya han sido identificados como factores de riesgo para los DTN. La deficiencia de ácido fólico es el factor de riesgo más reconocido para la aparición de DTN. Sin embargo, su suplementación ha mostrado un efecto protector superior al 70% cuando se utiliza en el período periconceptual. Los exámenes de imagen son los principales aliados para el diagnóstico de los DTN, ya sea en el período prenatal o posnatal. Al nacer, la mayoría de estas anomalías se pueden reconocer fácilmente, pero algunas pueden permanecer ocultas. El tratamiento de los DTN debe realizarse en centros terciarios con equipos multidisciplinarios capacitados y disponibilidad de múltiples recursos especializados. El registro de DTN debe describir la ubicación en el neuroeje y si está abierto o cerrado. Si hay otras malformaciones asociadas o anomalías menores, estas también deben describirse por separado.

CONCLUSIÓN

Los defectos del tubo neural son afecciones susceptibles de prevención y tratamiento eficaces, y se encuentran entre las enfermedades más comunes y graves del feto y el recién nacido. En este sentido, son condiciones de gran relevancia en el contexto de la salud pública y se debe priorizar su notificación.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas. Defectos del tubo neural. Sistemas de Información. Vigilancia de la salud pública.

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos del cierre del tubo neural (o defectos del tubo neural - DTN) se encuentran entre las enfermedades más comunes y graves del feto y el recién nacido. La alteración de cualquiera de los eventos secuenciales de la neurulación embrionaria puede producir DTN, y el fenotipo (p. Ej., Anencefalia, espina bífida) varía según la región del tubo neural que permanece abierta.¹ El cierre del tubo neural se ha estudiado durante muchas décadas como paradigma de la morfogénesis embrionaria. La neurulación es de particular interés en vista de las severas malformaciones congénitas que ocurren cuando falla el cierre.²

El objetivo de este capítulo es describir la ocurrencia de DTN en su formación embriológica, caracterización y clasificación, epidemiología, manejo y formas adecuadas de registro.

DEFINICIÓN

Los DTN son anomalías congénitas del cerebro o la médula espinal que resultan de la falla en cerrar el tubo neural normalmente durante el embarazo temprano.³ La falla del proceso de cierre del tubo neural embrionario produce un cerebro y/o médula espinal en el que el tejido neural está expuesto al ambiente extraembrionario.¹ Los DTN se encuentran entre las anomalías congénitas más comunes con una alta prevalencia en todo el mundo. Durante los últimos 100 años, la prevalencia al nacer de los defectos del tubo neural ha disminuido constantemente debido a una mejor nutrición y al diagnóstico prenatal con interrupción de embarazos en los países donde está autorizado.³

Si no se cierra el tubo neural durante el desarrollo embrionario, se producen defectos de nacimiento graves como anencefalia y espina bífida. Los patrones de herencia de los DTN indican una importante contribución genética al riesgo de ocurrencia en el feto en desarrollo, aunque también está claro que los factores ambientales son importantes en su etiología. Los defectos del tubo neural abiertos, que resultan de fallas de la neurulación primaria como anencefalia y craneoraquisquisis, son graves y se consideran letales. Los defectos del tubo neural de tipo cerrado cubiertos de piel pueden variar desde asintomáticos, como en la espina bífida oculta, hasta anomalías con gran morbilidad, como el encefalocele o mielomeningocele.⁴

EMBRIOLOGÍA

La neurulación, que es la formación del tubo neural, es un evento morfogenético importante en el desarrollo humano. El tubo neural da lugar al cerebro y la médula espinal para formar el sistema nervioso central (SNC). La neurulación en embriones de mamíferos se produce en dos etapas: primaria y secundaria. Estas dos fases ocurren en áreas distintas a lo largo del eje rostrum-caudal del embrión.⁵

La llamada neurulación secundaria se limita a la yema de la cola, que se encuentra más allá del neuroporo caudal. En los humanos sin cola, la yema de la cola no se desarrolla como en otros animales y la neurulación secundaria no parece ser responsable de los defectos del tubo neural.⁴

La neurulación primaria genera todo el tubo neural desde la porción rostral hasta el neuroporo caudal. Durante este proceso, que tiene lugar durante la tercera y cuarta semanas del desarrollo, la capa plana de células ectodérmicas que recubre la notocorda se transforma en una especie de tubo hueco. Dieciocho días después de la fertilización, la línea media ectodérmica dorsal del embrión se engrosa y forma la placa neural. La placa neural aparece primero en el extremo craneal del embrión y se diferencia en la dirección caudal. Los bordes de la placa se engrosan y comienzan a moverse hacia arriba para formar el pliegue neural. La placa neural se vuelve más estrecha, más larga y se transforma de una estructura elíptica a una estructura en forma de “ojo de cerradura”. El desarrollo y cierre del tubo neural se completa a los 28 días después de la concepción.⁴

Es de destacar que el cierre del tubo neural no ocurre de manera homogénea, funcionando como una cremallera en la región media hacia las extremidades, con algunos lugares de intersección de estos cierres que son puntos comunes para la ocurrencia de DTN.^{6,7}

Múltiples genes están involucrados en la morfogénesis del tubo neural, ya que muchos procesos celulares, incluyendo la proliferación, apoptosis y organización del citoesqueleto, son necesarios para la correcta formación y cierre de esta estructura.^{6,8}

CLASIFICACIÓN

Los defectos del tubo neural se clasifican en: anencefalia, craneorraquisquisis, iniencefalia, espina bífida y encefalocele.

La anencefalia (CIE-10: Q00.0) es la ausencia total o parcial del cerebro, o del cráneo y la piel que lo recubre.

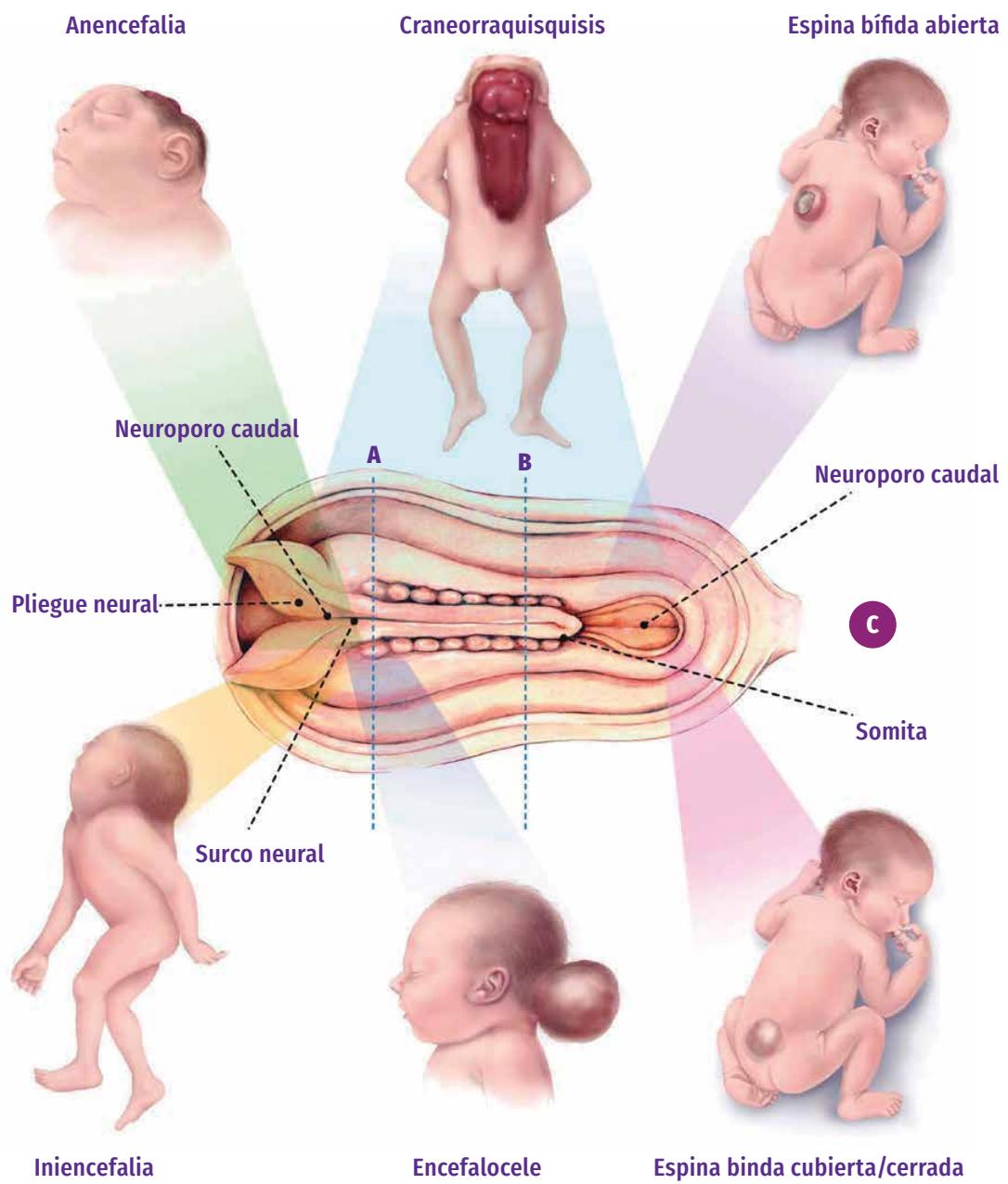
La craneorraquisquisis (CIE-10: Q00.1) se caracteriza por la combinación de anencefalia con un defecto óseo continuo en la columna cervical, con exposición del tejido neural.

En los casos de iniencefalia (CIE-10: Q00.2), que son más raros, por disrafia de la región occipital, se produce una retroflexión del cuello y del tronco.

La espina bífida (CIE-10:Q05) se caracteriza por la herniación del tejido neural y las meninges por un defecto óseo en la columna vertebral. Esta puede ser abierta (cuando no está cubierta por piel) o cerrada (cuando está cubierta por piel), además, puede ser cervical, torácica, lumbar y sacra según la región de la columna afectada. La espina bífida puede o no estar acompañada de hidrocefalia⁹ (Figura 1).

En el encefalocele (CIE-10:Q01) hay una hernia del cerebro y las meninges debido a un defecto óseo en el cráneo, que puede ser frontal (apertura en el hueso frontal), nasofrontal (apertura entre los huesos frontal y etmoides), occipital (apertura en el hueso occipital), parietal (apertura en uno de los huesos parietales), orbital (apertura en una de las órbitas) o nasal (apertura en la región nasal).

Figura 1 – Clasificación de los defectos del tubo neural



Fuente: WHO; CDC; ICBDSR. *Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies*. Geneva: WHO, 2014.

EPIDEMIOLOGÍA

Los DTN contribuyen a la mortalidad y morbilidad infantil, además de afectar la vida de los recién nacidos afectados. En países pobres y emergentes, plantean un desafío aún mayor para las autoridades sanitarias responsables. Se estima que 1,67 de cada 1000 nacidos vivos tienen defectos del tubo neural, siendo los más comunes la espina bífida y la anencefalia. Es de destacar que la prevalencia de estas enfermedades no es la misma entre regiones y países, ya que los factores determinantes son variables.¹⁰

Cada año, 300 mil niños nacen con DTN en el mundo y 88 mil mueren. Algunos estudios muestran grandes diferencias en la prevalencia entre los países, variando de 0,3 a 199,4 por 10.000 nacimientos; siendo la menor en Pequim y la mayor en Luliang, ambas localizadas en China.¹¹

En Brasil, la prevalencia estimada de espina bífida es de 14 casos por 10.000 nacimientos; anencefalia, alrededor de 7 casos por cada 10.000 nacimientos; y la suma de los defectos del tubo neural asciende a 24 por cada 10.000 nacimientos.¹²

FACTORES DE RIESGO

Los factores nutricionales, ambientales y genéticos ya han sido identificados como factores de riesgo para los DTN. La deficiencia de ácido fólico se correlaciona con un mayor riesgo de DTN. La suplementación con ácido fólico en el período previo al embarazo y prenatal temprano tiene un efecto preventivo superior al 70% en casos de recurrencia en familias con antecedentes de niños afectados^{13,14} Además de la deficiencia de ácido fólico, otros factores nutricionales se han relacionado con los DTN, como el exceso de vitamina A (> 15.000 UI/día)¹⁵ y deficiencia de vitamina B12.¹⁶

La obesidad materna es un factor de riesgo importante para los DTN (RR 4.0 para mujeres que pesan > 110 kg).^{17,18} Diabetes mellitus dependiente de insulina materna (RR = 15,5)¹⁹ e hiperinsulinismo (OR = 1,75, IC del 95%: 1,09-2,82)²⁰ son factores de riesgo importantes y requieren que se lleve a cabo un control metabólico estricto antes de la concepción para reducir significativamente la incidencia de DTN.

Medicamentos teratogénicos son factores de riesgo reconocidos, especialmente anticonvulsivantes como la carbamazepina y el ácido valproico.¹³ Medicamentos que interfieren con el metabolismo o absorción del ácido fólico (como sulfametoxazol-trimetoprim, metotrexato, sulfadoxina-pirimetamina, azatioprina, entre otros)²¹ y el ácido retinoico tienen un efecto reconocido sobre la aparición de DTN.²²

Las alteraciones genéticas tienen un impacto en el desarrollo de los defectos del tubo neural, siendo mayor en los fetos femeninos, en la descendencia de parejas endogámicas y en varios síndromes genéticos (p. ej., Síndrome de Meckel).²³ Hasta ahora, no se ha identificado una correlación entre un mayor riesgo de DTN y variantes o polimorfismos en el gen *MTHFR* (involucrado en el metabolismo del folato).²⁴

PREVENCIÓN

El ácido fólico permite la prevención primaria de los defectos del tubo neural, recomendación establecida por el Medical Research Council (MRC) en un estudio que identificó una tasa de recurrencia de DTN del 1,0% en el grupo suplementado y del 3,5% en el grupo control ($RR = 0,28$), con un efecto preventivo del 72%.¹⁴ Posteriormente, se descubrió que la suplementación con multivitaminas (que contienen ácido fólico) también previene la aparición primaria de DTN.²⁵ Actualmente, algunos países tienen la fortificación obligatoria de alimentos básicos (por ejemplo, harina de trigo), lo que muestra una asociación variable en el nivel de reducción del riesgo en diferentes regiones.^{12,26}

La recomendación actual para la prevención de la primera aparición de DTN es el uso materno de 400 µg de ácido fólico, por vía oral, una vez al día, al menos cuatro semanas (un mes) antes de la concepción hasta la semana 12 de gestación. Para prevenir la recurrencia de DTN, se recomiendan dosis más altas (> 4 mg) durante el mismo período. La disponibilidad comercial de ácido fólico en dosis de 5 mg demostró ser una opción eficaz, sin evidencia de efectos adversos o contraindicaciones para estas dosis.²⁷ Otras situaciones en las que también se recomienda una dosis más alta son: padre(s) con disrafismos/DTN (incluidas las formas atenuadas), uso de anticonvulsivantes durante el embarazo, diabetes mellitus, enfermedad celíaca (u otros estados de malabsorción), anemia de células falciformes y antecedentes familiares de DTN.²⁸ Además, es importante resaltar que la mitigación de los factores de riesgo previamente descritos a través de la atención de la salud de la mujer en el período preconcepcional y prenatal es fundamental para la prevención.

Este libro tiene un capítulo específico que presenta con más detalle la prevención de anomalías congénitas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico prenatal de los DTN puede hacerse mediante ultrasonido (US). En presencia de anomalías ecográficas, se puede recomendar la investigación de anomalías asociadas, pruebas genéticas y resonancia magnética fetal. Las estructuras del SNC pueden identificarse mediante ecografía en diferentes edades gestacionales (EG): cráneo, línea media y hoz de 12 a 14 semanas; columna entre 12-14 semanas (preferiblemente 19-21 semanas); cerebelo de 19 a 21 semanas; cuerpo calloso, circunvolución y surcos después de las 28 semanas de gestación. Así, el diagnóstico prenatal de anencefalia se puede realizar en el primer trimestre, espina bífida en el segundo trimestre (mediante evaluación morfológica ecográfica, cuando se realiza) y agenesia del cuerpo calloso solo en el tercer trimestre.²⁹ Las pautas actualizadas sobre detección prenatal, diagnóstico y manejo del embarazo de DTN se pueden encontrar en otra parte.²⁹

El diagnóstico posnatal de DTN abierto suele ser obvio al nacer debido a la lesión visible. El mielomeningocele (espina bífida) es el defecto del tubo neural más común, caracterizado por una placa carnosa, roja y sin carne que se ve por el defecto en la columna y la piel, con un saco

membranoso abultado que contiene meninges, líquido cefalorraquídeo (LCR) y raíces nerviosas, que sobresalen por el defecto.³⁰ En aproximadamente el 80% de los casos, el defecto vertebral afecta la región lumbar y sacra.³¹ La mejor caracterización clínica de las lesiones, posteriormente, requiere la realización de pruebas de imagen complementarias (como radiografías, tomografía y resonancia magnética), que indicarán el grado de afectación, topografía y anomalías asociadas.

TRATAMIENTO

El manejo prenatal, cuando existe un diagnóstico aún en la fase gestacional, incluye la discusión con los padres sobre la historia natural de la enfermedad, el ofrecimiento de pruebas prenatales adicionales, la elección del servicio y la ruta del parto y, en su caso, la posibilidad de realizar la realización de la cirugía fetal¹. Durante este período, también es posible abordar cuestiones del quirúrgicos, posibilidad de derivación ventriculoperitoneal (DVP y pronóstico), lo que refuerza la importancia del diagnóstico prenatal en el mejor manejo de estas pacientes.

La seguridad y eficacia de la cirugía fetal en los DTN (mielomeningocele) fueron evaluadas en el estudio de Adizik y colaboradores³² que demostró eficacia y buenos resultados de este procedimiento, incluyendo: menor necesidad de DVP, mejores resultados motores y cognitivos, posible mejoría en la función de la vejiga y mejorías en la calidad de vida. Los riesgos reportados de este procedimiento fueron parto prematuro, corioamnionitis, rotura prematura de la membrana amniótica, oligohidramnios, entre otros.

En estos casos, se recomienda que el parto siempre se realice en hospitales con unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatales, servicios de neurocirugía y un equipo multidisciplinario calificado para las necesidades específicas de estos pacientes (por ejemplo, guantes y equipos sin látex por el alto riesgo de alergia al látex).^{33,34} Es preferible el parto a término, pero el aumento de la ventriculomegalia con macrocefalia en el US puede requerir un parto prematuro y, a menudo, por cesárea. En la sala de partos, se debe observar la ubicación y el tamaño de la lesión y si hay fuga de LCR³⁵, luego se cubre el defecto con un apósito estéril empapado en solución salina, con el recién nacido (RN) en decúbito prono o lateral para evitar una presión prolongada sobre la lesión. Se debe realizar un examen neurológico completo en estos pacientes para identificar déficits y se complementa con un examen por imágenes para evaluar los cambios asociados (como hidrocefalia y compresión del tronco encefálico).

La documentación de las anomalías asociadas (por ejemplo, pies equinovaros, contracturas, displasia de cadera) es fundamental, al igual que la evaluación del tracto urinario, que a menudo presenta malformaciones y cambios funcionales. Se debe administrar profilaxis antibiótica de amplio espectro hasta la corrección quirúrgica (cierre del DTN), que debe realizarse dentro de las

¹La cirugía fetal, a pesar de tener todavía una serie de limitaciones, especialmente en cuanto a su oferta, ya presenta resultados muy prometedores en cuanto a pronóstico neurológico. Es un procedimiento que se realiza únicamente en Centros Especializados que cuentan con equipos multidisciplinares capacitados en la técnica. En SUS, este procedimiento no está disponible, solo en el ámbito de proyectos experimentales específicos para evaluar esta nueva técnica

primeras 72 horas de vida para reducir el riesgo de infección del SNC. Las complicaciones del cierre incluyen fuga de LCR, infección, tumores de inclusión dermoide y especialmente el desarrollo de algún grado de hidrocefalia - que requiere una medición en serie de la circunferencia de la cabeza y el tamaño del ventrículo (verificada por US) con miras a determinar la necesidad de colocar DVP.^{33,35}

El seguimiento multidisciplinario es fundamental y debe incluir diversas especialidades médicas (neurología, nefrología, urología, neurocirugía, pediatría y genética médica) y otros profesionales de la salud (fisioterapeuta, nutricionista y terapeuta ocupacional), debido al alto riesgo de comorbilidades que pueden presentarse en pacientes con DTN. Entre estas complicaciones, por ejemplo, se encuentran: obesidad/sobrepeso (por movilidad reducida), infecciones urinarias e insuficiencia renal (problemas en el control de esfínteres), escoliosis y deformidades de la caja torácica (por mala postura y pérdida de masa muscular) y convulsiones (secuelas de hidrocefalia grave).

Las diversas manifestaciones clínicas y complicaciones asociadas a esta condición pueden interferir significativamente en los diversos componentes de la calidad de vida del paciente y su familia, siendo de gran importancia el abordaje multidisciplinario para promover el bienestar físico, psicológico y social de estos pacientes.³⁶

¿CÓMO REGISTRAR?

Para registrar los DTN en la Declaración de Nacido Vivo (DNV), se describe la ubicación del defecto a lo largo del eje neuroaxial. Es importante identificar si el defecto está abierto o cerrado. Definir si el contenido del tubo neural está expuesto al ambiente, cubierto por las meninges o por piel intacta. Cuando haya dudas sobre qué término utilizar, además de la descripción, se puede hacer un dibujo simple y esquemático para ayudar en la comprensión. Otras malformaciones pueden estar asociadas y también deben registrarse, ya que luego se codificarán y contabilizarán por separado para fines epidemiológicos. Se deben incluir las anomalías menores identificadas en el examen físico del RN, como hoyuelos sacros, vellosidad inusual y cambios en la piel. Se recomienda priorizar un lenguaje simple y fácil de entender para evitar errores de nomenclatura. Algunas malformaciones pueden generar confusión entre sí, como el encefalocele y el meningocele, por lo que se sugiere revisar siempre la definición en estos casos y buscar una descripción detallada.^{9,37}

CONSIDERACIONES FINALES

La complejidad etiológica multifactorial de los DTN representa un desafío en el análisis de estudios poblacionales y predictores genómicos, es decir, es difícil definir la asociación entre marcadores genéticos y la ocurrencia de estas malformaciones.³⁸ Los investigadores deben integrar datos genéticos con información sobre epigenética y factores ambientales para el esclarecimiento global de la causa de cada DTN individual.³⁹ La fortificación de alimentos con ácido fólico representa un importante avance de salud pública en la reducción del riesgo de DTN; sin embargo, este grupo de

defectos sigue siendo uno de los más comunes a nivel mundial. Debido a la heterogeneidad de DTN, se cree que múltiples intervenciones en prevención primaria pueden reducir aún más este riesgo. La gravedad clínica, la incertidumbre etiológica, así como el avance en las capacidades técnicas de identificación y estudios, los convierten en una prioridad internacional para futuras investigaciones. Las iniciativas de vigilancia se están expandiendo y son esenciales para la prevención e intervención adecuadas.⁴⁰

PARA RECORDAR

- ▶ Los DTN son comunes, tienen un gran impacto en la mortalidad y morbilidad infantil y pueden prevenirse; por tanto, es de suma importancia conocer sobre estos y así conseguir prevenirlas.
- ▶ Los principales tipos de DTN son anencefalia, craneoarquisquisis, encefalocele, espina bífida e iniencefalia, siendo las más frecuentes la espina bífida y la anencefalia.
- ▶ La deficiencia de ácido fólico es un factor de riesgo importante para la aparición de DTN, y su suplementación demuestra un efecto protector superior al 70% cuando se utiliza en el período periconceptual.
- ▶ La recomendación actual para la prevención de la primera aparición de DTN es el uso materno de 400 µg de ácido fólico, por vía oral, una vez al día, al menos cuatro semanas (un mes) antes de la concepción hasta la semana 12 de gestación. Para prevenir la recurrencia de DTN, se recomiendan dosis más altas (> 4 mg) durante el mismo período.
- ▶ El diagnóstico prenatal de diferentes defectos del tubo neural se puede realizar mediante ultrasonido, según la edad gestacional, siendo una medida importante para planificar el manejo pre y postnatal de estas condiciones.
- ▶ El examen clínico y las pruebas de imagen permiten establecer un diagnóstico de DTN, así como el grado de afectación, topografía y anomalías asociadas, que son fundamentales para su posterior manejo.
- ▶ El tratamiento de los DTN debe realizarse en centros terciarios con equipos multidisciplinarios capacitados y disponibilidad de UCI neonatal, servicio de neurocirugía y exámenes de imagen especializados.
- ▶ El registro de DTN debe describir la ubicación en el neuroeje y si está abierto o cerrado (expuesto o cubierto por meninges o piel), y cuando están presentes otras malformaciones asociadas o anomalías menores, estas también deben describirse.

INFOGRAFÍA



Fuente: Los autores. Infografía/imagenes – WHO/CDC/ICBDSR, 2014. Design original Emphasis Design, Anomalías Congénitas/Vigilancia RS, adaptado SVS.

REFERENCIAS

- 1 COPP, A. J.; GREENE, N. D. E. Neural tube defects-disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.*, v. 2, n. 2, p. 213-227, Mar. 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24009034/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 2 NIKOLOPOULOU, E. et al. Neural tube closure: Cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Dev.*, v. 144, n. 4, p. 552-566, 15 Feb. 2017. Disponible en: <https://dev.biologists.org/content/144/4/552>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 3 DOLIN, C. D.; DEIERLEIN, A. L.; EVANS, M. I. Folic Acid Supplementation to Prevent Recurrent Neural Tube Defects: 4 Milligrams Is Too Much. *Fetal Diagn. Ther.*, v. 44, n. 3, p. 161-5, 1 Oct. 2018. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/491786>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 4 COPP, A. J.; GREENE, N. D. E. Neural tube defects-disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, v. 2, p. 213-227, 2013.
- 5 DETRAIT, E. R. et al. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 27, n. 3, p. 515-524, 2005. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939212/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 6 RAMPERSAUD, E.; MELVIN, E.; SPEER, M. Nonsyndromic neural tube defects: genetic basis and genetic investigations. In: WYSZYNSKI, D. F. (ed.). *Neural Tube Defects: From Origin to Treatment*. Oxford: Press OU, 2006. p. 165-175.
- 7 KELLER, R.; SHOOK, D.; SKOGlund, P. The forces that shape embryos: Physical aspects of convergent extension by cell intercalation. *Phys. Biol.*, v. 5, n. 1, 8 Apr. 2008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18403829/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 8 COPP, A. J.; GREENE, N. D. E. Genetics and development of neural tube defects. *J. Pathol.*, v. 220, n. 2, p. 217-330, Jan. 2010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19918803/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 9 WORLD HEALTH ORGANIZATION; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS SURVEILLANCE AND RESEARCH. *Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies*. Geneva: WHO, 2014.
- 10 ENDALIFER, M. L.; DIRESS, G. Epidemiology and determinant factors of neural tube defect: Narrative review. *Surg. Neurol. Int.*, v. 11, n. 81, 25 Apr. 2020. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7193254/](https://pmc/articles/PMC7193254/). Consultado en: 23 feb. 2021.
- 11 ZAGANJOR, I. et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PLoS One*, v. 11, n. 4, 1 Apr. 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27064786/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 12 LÓPEZ-CAMELO, J. S., CASTILLA, E. E.; ORIOLI, I. M. Folic acid flour fortification: Impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am. J. Med. Genet.*, v. 152 A, n. 10, p. 2444-2458, Oct. 2010. Part A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20814949/>. Consultado en: 23 feb. 2021.

- 13 KONDO, A. et al. Neural tube defects: Risk factors and preventive measures. **Congenital Anomalies**, v. 57, n. 5, p. 150-156, 1 Sep. 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425110/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 14 PREVENTION of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group – PubMed. **Lancet**, v. 338, n. 8760, p. 131-137, 1991. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1677062/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 15 ROTHMAN, K. J. et al. Teratogenicity of High Vitamin A Intake. **N. Engl. J. Med.**, v. 333, n. 21, p. 1369-1373, 23 Nov. 1995. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477116/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 16 OAKLEY, G. P. When will we eliminate folic acid-preventable spina bifida? **Epidemiology**, v. 18, n. 3, p. 367-368, May 2007. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17435446/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 17 WERLER, M. M. Prepregnant Weight in Relation to Risk of Neural Tube Defects. **J. Am. Med. Assoc. (JAMA)**, v. 275, n. 14, p. 1089, 10 Apr. 1996. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8601927/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 18 WALLER, D. K. et al. Prepregnancy Obesity as a Risk Factor for Structural Birth Defects. **Arch Pediatr Adolesc Med.**, v. 161, 2007. Disponible en: www.archpediatrics.com. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 19 BECERRA, J. E. et al. Diabetes Mellitus During Pregnancy and the Risks for Specific Birth Defects: A Population-Based Case-Control Study. **Pediatrics**, v. 85, n. 1, 1990.
- 20 HENDRICKS, K. A. et al. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. **Epidemiology**, v. 12, n. 6, p. 630-635, 2001. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11679789/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 21 HERNÁNDEZ-DÍAZ, S. et al. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, n. 22, p. 1608-1614, 30 Nov. 2000. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11096168/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 22 LAMMER, E. J. et al. Retinoic Acid Embryopathy. **N. Engl. J. Med.**, v. 313, n. 14, p. 837-841, 3 Oct. 1985. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198510033131401>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 23 ICHI, S.; MAYANIL, C. S. K.; TOMITA, T. Multifactorial causation of spina bifida and its prevention: The role of maternal folic acid intake involves epigenetic component. **Japanese J. Neurosurg.**, v. 22, n. 4, p. 256-268, 25 Apr. 2013. Disponible en: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/multifactorial-causation-of-spina-bifida-and-its-prevention-the-r>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 24 KONDO, A. et al. C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene and neural tube defects: Should Japanese women undergo gene screening before pregnancy? **Congenit. Anom.**, Kyoto, v. 54, n. 1, p. 30-34, Feb. 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24588777/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 25 CZEIZEL, A. E.; DUDÁS, I. Prevention of the First Occurrence of Neural-Tube Defects by Periconceptional Vitamin Supplementation. **N. Engl. J. Med.**, v. 327, n. 26, p. 1832-185, 24 Dec. 1992. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1307234/>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 26 RICKS, D. J. et al. Peru's national folic acid fortification program and its effect on neural tube defects. *Rev. Panam. Salud. Publica.* v. 32, n. 6, p. 391-398, 2012.
- 27 FIELD, M. S.; STOVER, P. J. Safety of folic acid. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 1414, n. 1, p. 59-71, 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155442/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 28 FIRTH, H. V.; HURST, J. A. **Clinical Genetics and Genomics, Oxford Desk reference**. 2. ed. [S. l.]: Press OOU, 2017.
- 29 PALADINI, D.; VOLPE, P. Central and peripheral nervous system anomalies. In: PALADINI, D.; VOLPE, P. (ed.). **Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies**. [S. l.]: Healthcare BI, 2007. p. 31-95.
- 30 MITCHELL, L. E. et al. Spina bifida. *Lancet*, v. 364, n. 9448, p. 1885-1895, 2004. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15555669/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 31 ELGAMAL, E. Natural history of hydrocephalus in children with spinal open neural tube defect. *Surg. Neurol. Int.*, v. 3, n. 1, p. 112, 2012. Disponible en: <https://pmc/articles/PMC3475879/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 32 ADZICK, N. S. et al. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N. Engl. J. Med.*, v. 364, n. 11, p. 993-1004, 17 Mar. 2011. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1014379>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 33 COHEN, A. R.; ROBINSON, S. Early management of myelomeningocele. In: MCLONE, D. G. (ed.). **Pediatric neurosurgery**. Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 241.
- 34 RENDELI, C. et al. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. *Child's Nerv. Syst.*, v. 22, n. 1, p. 28-32, Jan. 2006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703967/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 35 MCLONE, D. Care of the neonate with a myelomeningocele – PubMed. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, v. 9, n. 1, p. 111-120, 1998. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9405769/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 36 MAGALHÃES, S. et al. Abordagem multidisciplinar e qualidade de vida em doentes com espinha bífida. *Nascer e crescer*, v. 23, n. 2, p. 61-65, 2014.
- 37 CASTILLA, E. E.; ORIOLI, I. M.; LUQUETTI, D. V. **Manual de Preenchimento e de Codificação de Anomalias Congênitas no Campo 34 da DN (SINASC). Congênitas**. Rio de Janeiro: EECLA de M, 2010.
- 38 AVAGLIANO, L. et al. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. *Birth Defects. Res.*, v. 111, n. 19, p. 1455-1467, 15 Nov. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30421543/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 39 GREENE, N. D. E.; COPP, A. J. Neural tube defects. *Annu. Rev. Neurosci.*, v. 37, p. 221-242, 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25032496/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 40 BOTTO, L. D. et al. Fostering international collaboration in birth defects research and prevention: a perspective from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am. J Public. Health*, v. 96, n. 5, p. 774-780, May 2006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16571708/>. Consultado en: 24 feb. 2021.

GLOSARIO

Anencefalia: la ausencia total o parcial del cerebro. Puede haber una ausencia de la bóveda craneal (ACRANIA) y la piel que cubre el cerebro.

Craneoraquisquisis: anencefalia asociada a un defecto continuo de la médula espinal sin cubrir las meninges. Puede estar limitado a la región cervical o afectar a toda la médula espinal.

Encefalocele: es una lesión quística que sobresale de un defecto en el cráneo.

Espina bífida: defecto del tubo neural en la médula espinal con protrusión de componentes en la columna.

Hidrocefalia: acumulación de cantidades excesivas de LCR que provoca dilatación de los ventrículos cerebrales y/o aumento de la presión intracranial.

Iniencefalia: defecto complejo que afecta a la región occipital del cráneo y la médula espinal, que da como resultado una retroflexión de la cabeza.

Meningocele: tipo de espina bífida em que ocorre exteriorização das meninges.

Meningomielocele: tipo de espina bífida en la que hay exteriorización de las meninges y porciones de la médula espinal.

Mielocele: tipo de espina bífida en la que se exterioriza la médula espinal.

Neuroporo caudal: abertura inferior del tubo neural.

Neuroporo rostral: abertura superior (craneal) del tubo neural.

Neurulación: período embrionario en el que se forma el tubo neural, estructura que dará lugar al Sistema Nervioso Central (SNC).

3 MICROCEFALIA CONGÉNITA

RESUMEN

OBJETIVO

Abordar las diferentes causas de microcefalia congénita, factores de riesgo asociados, estrategias de prevención, así como orientación para su correcta notificación en la Declaración de Nacido Vivo (DNV).

MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura, mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), direcciones en línea, informes y documentos oficiales.

RESULTADOS

Microcefalia se refiere a una medida de la circunferencia de la cabeza más baja para la media de la población general, ajustada por sexo y edad. Esta disminución en la circunferencia de la cabeza suele ser secundaria a un daño cerebral que puede ser genético, ambiental o una combinación de ambos. A los efectos de la vigilancia del Síndrome Congénito por el virus del Zika, se eligió el valor de dos desviaciones estándar por debajo de la media como umbral para la investigación, aunque pueden estar asociados otros síntomas y hallazgos. Sin embargo, el Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (Sinasc) registra microcefalia severa, que se define por un umbral de tres desviaciones estándar por debajo de la media.

CONCLUSIÓN

La microcefalia es una anomalía congénita que puede ser grave, asociada a complicaciones neurológicas, retraso en el desarrollo intelectual, cambios sensoriales e incluso parálisis cerebral. La microcefalia ganó gran notoriedad en el país en su epidemia, en los años 2015 y 2016. En este sentido, esta condición tiene gran relevancia en el contexto de la salud pública en Brasil y debe priorizarse su notificación.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas. Microcefalia. Infección por virus Zika. Sistemas de Información. Vigilancia de la salud pública.

INTRODUCCIÓN

Durante 2015 y 2016, un “brote” de niños nacidos con microcefalia se presenta en Brasil y luego en otros países de América Latina. Muy rápidamente se estableció la asociación entre microcefalia e infección por virus Zika prenatal.^{1,2} La microcefalia se define como un perímetro cefálico (PC) por debajo de dos desviaciones estándar de la media para la edad gestacional y el sexo, y la microcefalia grave se define como por debajo de tres desviaciones estándar. A pesar de ser una definición antropométrica, la microcefalia severa generalmente refleja una disminución en el tamaño del cerebro y es un predictor importante de trastornos neurológicos en el futuro del niño.³ Aunque la microcefalia severa se asocia con complicaciones neurológicas como epilepsia, retraso en el desarrollo intelectual, cambios sensoriales (visión y audición) e incluso parálisis cerebral, las microcefalias más leves pueden tener un buen pronóstico o incluso un desarrollo normal.⁴

CLASIFICACIONES

La microcefalia se clasifica como primaria, cuando se debe a una alteración en la neurogénesis (mitosis o función de las células progenitoras) o muerte de los progenitores neuronales y está presente al nacer (congénita). La microcefalia secundaria aparece después del nacimiento, cuando el cerebro no crece según la curva esperada y suele estar relacionada con problemas en el desarrollo y maduración posnatal de las neuronas (procesos dendríticos y conexiones sinápticas).⁵

Otra clasificación importante de la microcefalia es si se presenta como un defecto aislado o asociado a anomalías en órganos o sistemas distintos del Sistema Nervioso Central (SNC), y en este caso, los síndromes genéticos siempre deben investigarse. También es importante tener en cuenta si el tamaño de la cabeza es simétrico en relación con la cara y el cuerpo del niño o asimétrico, donde el cráneo es mucho más pequeño que la cara y el resto del cuerpo y con una forma alterada. La llamada microcefalia vera es una situación en la que el tamaño del cerebro se reduce uniformemente y sin evidencia de daño o lesión cerebral. Este tipo de microcefalia suele tener una herencia autosómica recesiva y es el resultado de un problema general en el ciclo celular y en el crecimiento de las células precursoras neurales.⁵ Por otro lado, en muchos casos de microcefalia hay anomalías subyacentes del SNC, como es el caso de la microcefalia causada por infecciones congénitas, incluido el Síndrome Congénito por el virus del Zika (SCZ).⁶

CAUSAS Y FACTORES ASOCIADOS CON LA MICROCEFALIA CONGÉNITA

La microcefalia puede tener causas genéticas (anomalías cromosómicas y alteraciones genéticas), así como ambientales (infecciones congénitas) o tener una etiología multifactorial, a las que se añaden la susceptibilidad genética y los factores de riesgo ambientales. Los Cuadros 1 y 2 presentan las principales causas genéticas (Cuadro 1) y factores de riesgo ambientales (Cuadro 2) asociados con la aparición de microcefalia. En cuanto a las causas genéticas, llamamos la atención

sobre algunos síndromes cromosómicos frecuentes, como el Síndrome de Down y otras anomalías numéricas, que pueden diagnosticarse a través del cariotipo. A esto le sigue una serie de alteraciones genéticas, en las que el cariotipo es normal y el diagnóstico se basa en una hipótesis elaborada a partir de una cuidadosa exploración clínica asociada a los antecedentes familiares. El diagnóstico de confirmación de la etiología en los síndromes genéticos se realiza mediante análisis de ADN (pruebas moleculares), que también permiten un adecuado asesoramiento genético.^{7,8}

Cuadro 1 – Principales causas genéticas de microcefalia

| TIPO | CAUSAS |
|---|--|
| Anomalías cromosómicas numéricas | Trisomías 13, 18, 21 |
| Síndromes de microdelecciones y/o microduplicaciones | Deleción 4p Wolf-Hirschhorn Deleción 5p Cri-du-chat Deleción 22q11 Deleción 17p13.3 Duplicación 3q29 Duplicación 17q21.31 Duplicación Xq28 Otras delecciones o duplicaciones |
| Monogénicas Nota: esta lista sería muy extensa debido a la cantidad de síndromes genéticos con microcefalia. Por ello, seleccionamos los que se encuentran con mayor frecuencia en la clínica. | Microcefalia autosómica recesiva Síndrome de Seckel Síndrome de Aicardi-Goutieres Síndrome de Cockayne Síndrome de Cornelia de Lange Síndrome de Rubinstein-Taybi Síndrome de Rett Síndrome de Smith-Lemli-Opitz Síndromes de craneosinostosis |
| Causas metabólicas (errores innatos del metabolismo) | Deficiencia en la biosíntesis de serina Deficiencia en la biosíntesis de esteroles Mitocondriopatía Defectos congénitos del síndrome de glicosilación |
| Anomalías congénitas por causas multifactoriales | Anencefalia (que puede confundirse con microcefalia muy grave) Holoprosencefalia |

Fuente: Los autores.

En factores ambientales, la infección prenatal por el virus Zika destacó el impacto de las enfermedades infecciosas en el desarrollo del Sistema Nervioso Central, pero las infecciones del grupo STORCH (sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes) y el VIH han sido durante mucho tiempo asociadas con microcefalia primaria o secundaria. La rubéola ya ha sido erradicada en Brasil gracias al calendario de vacunación obligatorio asociado a campañas para

grupos vulnerables desde la década de 2000. Por otro lado, el VIH, la sífilis, la toxoplasmosis y el citomegalovirus siguen siendo muy prevalentes en nuestro medio.⁹

Cuadro 2 – Factores de riesgo maternos de microcefalia primaria (prenatal)

| TIPO | FACTORES DE RIESGO POR GRUPOS |
|--|--|
| Exposiciones teratogénicas más frecuentes | Consumo de alcohol (no existe la dosis más baja segura) Tabaco Radiación terapéutica (procedimientos de diagnóstico no presentan este riesgo) Algunos medicamentos (ver SIAT) Exposición al plomo, mercurio orgánico y tolueno |
| Enfermedades y afecciones crónicas | Fenilcetonuria materna no tratada Diabetes mal controlada Hipertensión gestacional grave Hipotiroidismo materno mal controlado Deficiencia de folato Desnutrición Insuficiencia placentaria |
| Infecciones | Z-STORCH: toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes, sífilis, Zika VIH |

Fuente: Los autores.

Entre las causas no infecciosas, destacan otras enfermedades maternas tratables por su frecuencia y la posibilidad de tratamiento y prevención primaria cuando se diagnostican precozmente, como el hipotiroidismo, la diabetes y la hipertensión (Cuadro 2). Finalmente, llamamos la atención sobre el consumo de bebidas alcohólicas durante el embarazo como una de las causas más prevalentes de discapacidad intelectual en el mundo occidental. Aunque la microcefalia grave es rara, el consumo de alcohol mismo en dosis moderadas, puede causar una disminución de la circunferencia de la cabeza asociada con trastornos neuroconductuales.¹⁰

PREVALENCIA EN NACIDOS VIVOS

Aspectos detallados de la prevalencia y la epidemiología se abordaron en capítulos específicos. La microcefalia severa es una condición poco común que, antes de la llegada del virus Zika, se estimó en una línea de base de 3/10.000 nacidos vivos en América Latina¹¹, ligeramente superior al registrado en Europa (1,5/10.000).¹²

CÓMO IDENTIFICAR LA MICROCEFALIA CONGÉNITA

La medida del perímetro cefálico se debe realizar con cinta métrica no extensible, a la altura de los arcos supraorbitarios, en sentido anterior, y la mayor prominencia del hueso occipital, en

sentido posterior (Figura 1).¹³ Los valores obtenidos deben registrarse en tablas de crecimiento craneal, que permiten la construcción de la curva de cada niño y la comparación con valores de referencia. Idealmente, la medición del cráneo debe realizarse en la sala de partos y repetirse 24 horas después del nacimiento. Uno de los principales problemas en la clasificación del perímetro cefálico es la curva que se utilizará para referenciar la medida encontrada en ese individuo, ya que también se deben considerar las características de la población. Así, actualmente el uso de las curvas Intergrowth-21 son las más adecuadas, ya que consideran la edad gestacional al nacer y porque incluyen a los niños brasileños en su elaboración.¹⁴

Figura 1 – Técnica estandarizada para la medida del perímetro cefálico



Fuente: Brasil, 2015.¹⁵

Orientaciones para la medición: use una cinta métrica inelástica. Colóquela sobre el punto más prominente de la parte posterior del cráneo (occipital) y sobre las cejas. Si hay alguna prominencia frontal y es asimétrica, pasar la cinta métrica por la parte más prominente.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE MICROCEFALIA CONGÉNITA

La evaluación detallada y el diagnóstico etiológico de la microcefalia son de suma importancia para determinar la causa subyacente que, cuando se conoce, permite identificar las posibles afecciones asociadas, el pronóstico y el manejo adecuado. La identificación de factores de riesgo o causas genéticas también pueden prevenir el nacimiento de otros niños afectados en la misma familia.

Es fundamental contar con antecedentes familiares y gestacionales detallados, acompañados de una encuesta destinada a identificar enfermedades maternas crónicas o agudas, incluidos signos de infección, fiebre y uso de medicamentos. La ocupación del trabajo y el lugar de residencia

también pueden indicar riesgos ambientales. La consanguinidad aumenta la probabilidad de microcefalia recesiva e incluso multifactorial. La consanguinidad debe investigarse no solo preguntando sobre el parentesco entre los padres, sino también sobre su lugar de nacimiento, religión y ascendencia. A menudo, en lugares pequeños y aislados, así como en grupos étnicos y religiosos que permanecen aislados, la endogamia es más probable. En genética de poblaciones lo llamamos endogamia, o matrimonios preferiblemente dentro de un grupo, que puede ser geográfico, cultural o religioso.¹⁶

El examen clínico debe orientarse hacia la presencia de otras anomalías externas asociadas y la observación de la presencia o ausencia de restricción del crecimiento. La auscultación cardíaca cuidadosa y la eventual ecocardiografía son muy importantes, especialmente cuando la microcefalia se acompaña de anomalías en otros órganos o sistemas. La palpación del hígado y el bazo ayuda a identificar la hepatoesplenomegalia presente en muchas infecciones congénitas. Esta exploración clínica debe complementarse con una valoración audiológica y oftalmológica con especial atención al fondo de ojo, así como orientada hacia posibles patologías asociadas a la microcefalia, como la epilepsia y la parálisis cerebral.

Los exámenes por imágenes son muy útiles ya que pueden identificar anomalías cerebrales estructurales (resonancia magnética cerebral, ecografía transfontanelar y tomografía computarizada craneal). Los tipos de anomalías presentes y observadas en estas pruebas de imagen son indicadores importantes tanto de pronóstico como en el diagnóstico etiológico. Por ejemplo, las infecciones congénitas a menudo se asocian con calcificaciones intracraneales.¹⁷

En cuanto a las pruebas de laboratorio, es esencial realizar las pruebas STORCH en el bebé y la madre inmediatamente después del nacimiento y se deben incluir las pruebas de citomegalovirus y virus Zika. La detección de anticuerpos IgM en el recién nacido es una indicación importante de infección fetal, pero con el tiempo pierde sensibilidad (ya que el IgM es de corta duración), así como especificidad (ya que el bebé puede contraer infecciones en el período posnatal). Para el diagnóstico de la infección por citomegalovirus, la prueba del virus en la orina durante los primeros meses de vida es el estándar de oro.¹⁸

CARIOTIPO/PRUEBAS GENÉTICAS

En todos los casos en que la microcefalia se asocia con otras anomalías estructurales de órganos o sistemas, se debe realizar un cariotipo. Se pueden solicitar pruebas genéticas más específicas después de la evaluación clínica, lo que lleva a la sospecha de un síndrome y excluye las causas ambientales.¹⁷

El diagnóstico prenatal se puede realizar mediante ecografía obstétrica, pero aunque las estructuras del SNC pueden identificarse mediante esta técnica en diferentes edades gestacionales, la microcefalia generalmente no se reconoce hasta el tercer trimestre gestacional.¹⁹

TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido a las consecuencias o condiciones asociadas con la microcefalia e incluye un equipo multidisciplinario. En las microcefalias graves, la parálisis cerebral es frecuente y el tratamiento debe incluir fisioterapia y tratamientos de apoyo para la hipertensión y los problemas para tragar. Como la epilepsia es muy común, es importante la orientación de los padres y cuidadores para el reconocimiento de signos de crisis. La estimulación temprana es esencial para el desarrollo neurocognitivo y motor.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Las medidas de prevención primaria pueden ser a nivel individual o poblacional. Como no existe un tratamiento específico para la microcefalia, su prevención es la mejor medida e idealmente debe realizarse en programas que incluyan una fracción significativa de la población y mujeres en edad reproductiva. La planificación del embarazo es ideal, pero sabemos que casi el 50% de los embarazos no son planificados.²⁰ Por tanto, las medidas generales son importantes aunque no estén específicamente dirigidas a mujeres embarazadas, como el control de la diabetes, control de peso, enriquecimiento de la harina con ácido fólico, consumo responsable de alcohol, abstinenencia de tabaco, programas de vacunación y control de mosquitos transmisores, pueden ser muy eficaces en la reducción de riesgos en embarazos no planificados. Los detalles se pueden encontrar en el capítulo dedicado a la prevención de anomalías congénitas.

En el embarazo, iniciar la atención prenatal preferiblemente antes de la semana 12 es fundamental para identificar factores de riesgo y monitorear durante el embarazo, favoreciendo acciones e intervenciones adecuadas que prevengan complicaciones y protejan la salud de la mujer. También es importante conocer las pautas, la conducta y la clasificación de riesgo en la atención prenatal. Si se identifica algún cambio que indique derivar a la gestante a atención prenatal de alto riesgo, se debe activar la red de servicios para priorizar su atención.¹³

En general, se debe orientar a las mujeres embarazadas sobre la necesidad de prestar atención a la naturaleza y calidad de lo que ingieren (líquidos, alimentos, suplementos) y el potencial de estos productos para afectar el desarrollo del bebé.

También durante la atención prenatal, se debe investigar y brindar orientación sobre los medicamentos utilizados, la exposición a sustancias tóxicas y el uso de tabaco, alcohol y otras drogas. Es importante destacar que lo ideal es la abstinenza de alcohol durante el embarazo y la lactancia, ya que incluso dosis moderadas de alcohol se asocian con alteraciones neuroconductuales, incluso en ausencia de microcefalia.

En las infecciones por STORCH, las estrategias varían: para la rubéola hay una vacuna y es una enfermedad eliminada en Brasil; la toxoplasmosis y la sífilis no tienen vacuna, pero su diagnóstico durante el embarazo permite un tratamiento eficaz de la madre y el feto durante el embarazo; el citomegalovirus no tiene vacuna y la adopción de hábitos de higiene es la mejor estrategia

de prevención; el virus del Zika depende de las medidas de protección individual contra las picaduras de mosquitos y de las medidas ambientales para prevenir la proliferación de estos insectos vectores. Por último, también se incluye orientación sobre el uso de condones en todas las relaciones sexuales para prevenir las infecciones de transmisión sexual y la transmisión vertical del VIH, la sífilis, la hepatitis viral y el Zika.

Este libro tiene un capítulo específico que presenta con más detalle la prevención de anomalías congénitas.

¿CÓMO REGISTRAR?

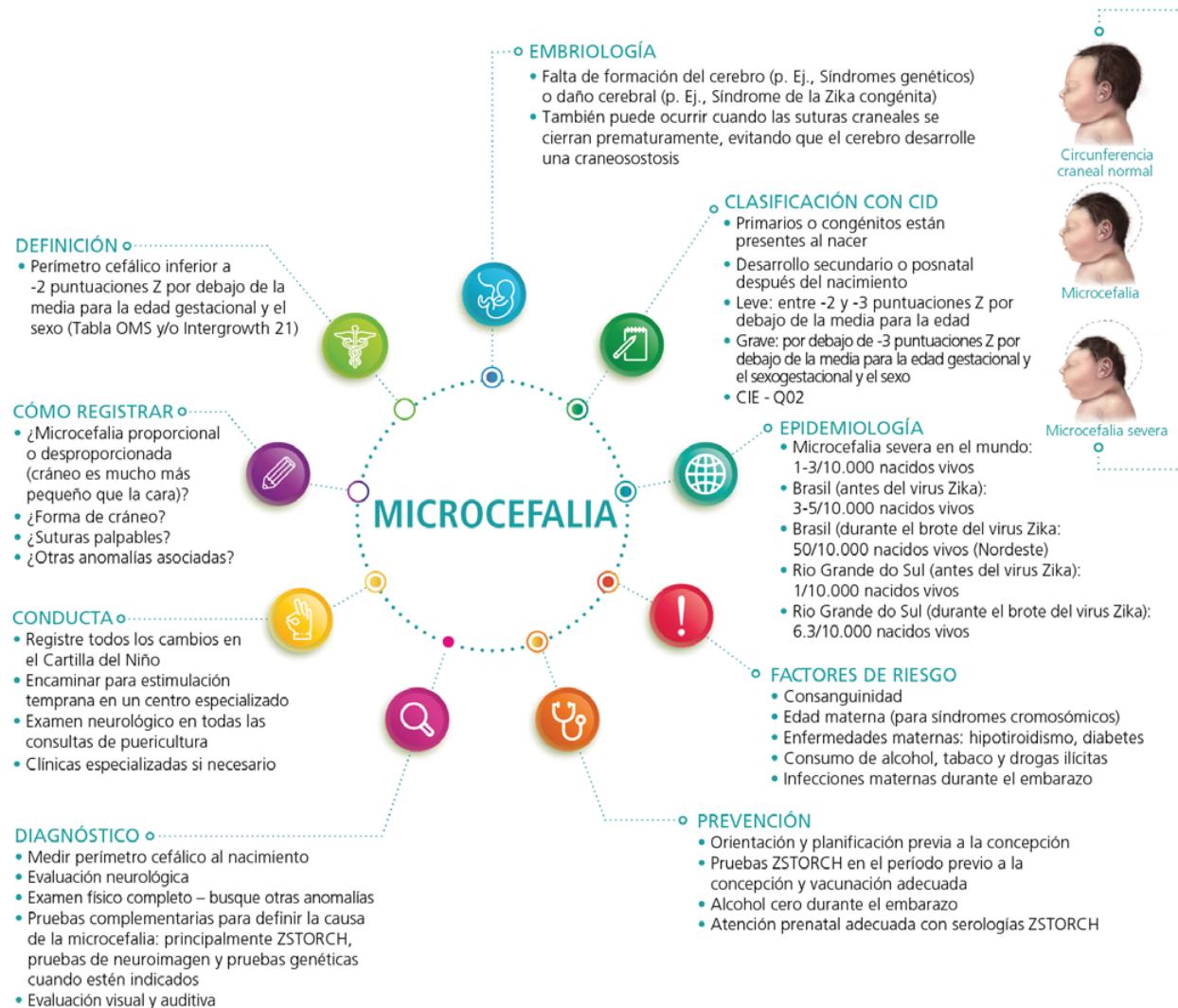
El registro adecuado de los casos de microcefalia es de fundamental importancia para una mayor evaluación diagnóstica y tratamiento. El código asignado a esta malformación es CIE-10: Q02. Cuando hay otras malformaciones, deben registrarse en su totalidad. Es importante enfatizar que en Sinasc solo se debe registrar la microcefalia severa (circunferencia de la cabeza menos de tres desviaciones estándar por debajo de la media). Las microcefalias leves se informarán en Sinasc solo si están acompañadas de anomalías cerebrales o neurológicas evidentes.¹³ Anomalías como la anencefalia y el encefalocele, incluso si tienen un perímetro cefálico disminuido, deben registrarse con su propio código (Q00 y Q01, respectivamente).

Además del Sinasc, desde noviembre de 2015 debido a la emergencia de salud por el aumento de casos de microcefalia, el Ministerio de Salud de Brasil ha desarrollado un instrumento electrónico en línea llamado Registro de Eventos de Salud Pública para microcefalia (Resp-microcefalia) construido por el Departamento de Informática del Sistema Único de Salud (DataSUS), para realizar la notificación, seguimiento, investigación, clasificación y diagnóstico final de nuevos casos de microcefalia.¹⁵

PARA RECORDAR

- ▶ La microcefalia es un signo, no un diagnóstico.
- ▶ La microcefalia puede tener muchas causas.
- ▶ Recuerde siempre las infecciones congénitas y busque otras anomalías asociadas.
- ▶ El alcohol es un teratógeno importante: puede causar microcefalia y problemas de desarrollo neurológico y de comportamiento incluso cuando la circunferencia de la cabeza es normal.
- ▶ Medicamentos de uso frecuente durante el embarazo que pueden causar microcefalia se encuentran entre algunos tipos de anticonvulsivos como el ácido valproico y la hidantoína; e isotretinoína oral.
- ▶ Para obtener información específica sobre los teratógenos, consulte el Sistema Nacional de Información sobre Agentes Teratogénicos (Siat) - Embarazo seguro (www.gravidezsegura.org).

INFOGRAFÍA



Fuente: Los autores. Infografía/imagenes – WHO/CDC/ICBD. Design original Emphasis Design, Anomalias Congénitas/Vigilancia RS, adaptado SVS.

REFERENCIAS

- 1 FRANÇA, G. V. A. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet*, London, v. 388, n. 10047, p. 891-897, 27 Aug. 2016.
- 2 OLIVEIRA, W. K. et al. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet*, London, v. 390, n. 10097, p. 861-870, 26 Aug. 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31368-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31368-5). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31368-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31368-5/fulltext). Consultado en: 25 feb. 2021.
- 3 ARROYO, H. A. [Microcephaly]. *Medicina (B. Aires)*, Buenos Aires, v. 78, p. 94-100, 2018. Suppl. 2
- 4 DOLK, H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev. Med. Child. Neurol.*, v. 33, n. 11, p. 974-983, Nov. 1991.
- 5 PASSEMARD, S.; KAINDL, A. M.; VERLOES, A. Microcephaly. In: HANDBOOK of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 2013. p. 129-141.
- 6 DEL CAMPO, M. et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, v. 173, n. 4, p. 841-857, 1 Apr. 2017. Part A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28328129/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 7 JAYARAMAN, D.; BAE, B-I., WALSH, C. A. The Genetics of Primary Microcephaly. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, v. 19, p. 177-200, Aug. 2018.
- 8 NAVEED, M. et al. Comprehensive review on the molecular genetics of autosomal recessive primary microcephaly (MCPH). *Genet. Res. (Camb)*, v. 100, p. e7, Aug. 2018.
- 9 HERBER, S. et al. Prevalence and causes of congenital microcephaly in the absence of a Zika virus outbreak in southern Brazil. *J. Pediatr. (Rio J.)*, Rio de Janeiro, v. 95, n. 5, p. 600-606, 1 Sep. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.013>. Disponible en: <https://www.jped.com.br>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 10 ROCHA, A. G. et al. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Health Needs Assessment in Brazil. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, v. 44, n. 3, p. 660-668, Mar. 2020.
- 11 ORIOLI, I. M. et al. Prevalence and clinical profile of microcephaly in South America pre-Zika, 2005-14: prevalence and case-control study. *BMJ*, v. 359, p. j5018, 2017.
- 12 MORRIS, J. K. et al. Prevalence of microcephaly in Europe: Population based study. *BMJ*, v. 354, p. 1-6, 2016.
- 13 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância en Salud. Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da emergência de saúde pública de importância nacional**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017.
- 14 VILLAR, J. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*, London, v. 384, n. 9946, p. 857-868, Sep. 2014.

- 15 BRASIL. Ministério da Saúde. **RESP – Registro de Eventos em Saúde Pública**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015.
- 16 CARDOSO, G. C. et al. Clusters of genetic diseases in Brazil. *J. Community Genet.*, v. 10, n. 1, p. 121-128, 2019.
- 17 ASHWAL, S. et al. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). *Neurology*, v. 73, n. 11, p. 887-897, Sep. 2009.
- 18 OSTRANDER, B.; BALE, J. F. Congenital and perinatal infections. *Handb. Clin. Neurol.*, v. 162, p. 133-153, 2019.
- 19 GELBER, S. E.; GRÜNEBAUM, A.; CHERVENAK, F. A. Prenatal screening for microcephaly: an update after three decades. *J. Perinat. Med.*, v. 45, n. 2, p. 167-170, Feb. 2017.
- 20 SCHÜLER-FACCINI, L. et al. From abortion-inducing medications to zika virus syndrome: 27 years experience of the first teratogen information service in latin america. *Genet. Mol. Biol.*, v. 42, n. 1, p. 297-304, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0111>. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572019000200297&tlang=en. Consultado en: 23 feb. 2021.

4

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

RESUMEN

OBJETIVO

Revisar la detección de cardiopatías congénitas (CC) en el período prenatal, al nacer y en el posnatal, y facilitar el registro adecuado.

MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura, mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), direcciones en línea, informes y documentos oficiales.

RESULTADOS

Las CC son las anomalías congénitas más frecuentes entre los recién nacidos. Se revisaron los principales factores de riesgo relacionados con el origen de las CC, principalmente las condiciones maternas y fetales, además de las características de clasificación, diagnóstico, manejo, registro y prevención.

CONCLUSIÓN

Las anomalías cardíacas son defectos que requieren procedimientos quirúrgicos especializados. El diagnóstico prenatal y neonatal aumenta las posibilidades de supervivencia y disminuye la morbilidad.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas. Cardiopatías congénitas Sistemas de Información. Vigilancia de la salud pública. Declaración de Nacido Vivo.

INTRODUCCIÓN

El corazón es el primer órgano que funciona en el embrión humano, alrededor de la cuarta semana de gestación.¹ Las cardiopatías congénitas (CC) son los defectos congénitos más comunes, que ocurren en aproximadamente 4 a 50 de cada 1.000 nacidos vivos y aproximadamente 1 de cada 10 mortinatos.^{2,3} Varios síndromes genéticos están asociados con CC, con anomalías cromosómicas presentes en aproximadamente el 20% de estas enfermedades cardíacas.⁴ Cuando se detectan en el período prenatal, pueden tener una mejor evolución, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad y calidad de vida, ya que la mayoría de ellos requerirán procedimientos quirúrgicos en el período neonatal y en el primer año de vida.⁵ El propósito de este capítulo es revisar la detección de CC en el período prenatal, al nacer y en el período posnatal, y facilitar el registro adecuado.

FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Varias afecciones maternas suponen un riesgo para la aparición de cardiopatías en el embrión, tanto enfermedades ya presentadas por la madre, como la diabetes y la colagenosis, como algunas que pueden adquirirse durante el embarazo, como las infecciones virales y parásitarias. Además, la exposición a drogas legales e ilegales también puede predisponer al desarrollo de cardiopatías congénitas, como se enumeran en los Cuadros 1 y 2.⁶ También existen alteraciones fetales que, una vez presentes, deben alertar de la presencia de CC. Entre las infecciones virales destaca la rubéola que, con alta frecuencia, puede conducir a hipoplasia de la arteria pulmonar y persistencia del conducto arterial, entre otros problemas congénitos.⁷

Cuadro 1 – Factores maternos de riesgo materno para cardiopatías congénitas

| | |
|---|--|
| ENFERMEDADES METABÓLICAS | Diabetes Mellitus |
| COLAGENOSIS | Lupus Eritematoso Sistémico Artritis Reumatoide |
| EXPOSICIÓN A AGENTES TERATOGÉNICOS | Alcohol Tabaco Drogas con acción sobre el SNC |
| USO DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO | Indometacina Aspirina Carbamazepina Fenitoína Ácido valproico Otros |
| INFECCIONES | Virales Parasitarias |
| ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES | Factores de riesgo materno-familiar Edad materna avanzada Pérdidas fetales previas |

Fuente: Los autores.

SNC: Sistema Nervoso Central.

Cuadro 2 – Factores de riesgo fetal de cardiopatías congénitas

| ANOMALÍAS EXTRACARDIÁCAS DETECTADAS EN ULTRASONOGRAFÍA OBSTÉTRICA | |
|---|---|
| Cambios fetales | Aumento de la sonoluscinencia nucal en el primer trimestre Oligohidramnios Polihidramnios Retraso del crecimiento intrauterino Hidrops fetal no inmunológico Presencia de cambios en el ritmo cardíaco |

Fuente: Los autores.

La edad materna avanzada, considerada a partir de los 35 años, se relaciona con una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas como trisomías 13 (síndrome de Patau), 18 (síndrome de Edwards) y 21 (Síndrome de Down). Las tres condiciones tienen una alta prevalencia de cardiopatías congénitas de diferentes gravedades.⁸ Por ejemplo, entre el 40%-50% de los niños con Síndrome de Down tienen CC y esto puede ser un factor determinante en el pronóstico de supervivencia y desarrollo.⁹

CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS SEGÚN LA GRAVEDAD

Alas CC se pueden clasificar según su gravedad y el período en el que requerirán intervención, como se muestra en lo Cuadro 3. Las enfermedades cardíacas críticas son aquellas que requerirán procedimientos incluso en el período neonatal, también se las llama dependientes del conducto arterioso para suministrar el flujo para la circulación sistémica o pulmonar. Las cardiopatías congénitas graves deben ser intervenidas durante el primer año de vida. También existen importantes cardiopatías congénitas que persisten durante más de seis meses y que no pueden clasificarse en las categorías anteriores.¹⁰

Cuadro 3 – Clasificación de las cardiopatías congénitas según la gravedad y la necesidad de procedimientos

| CARDIOPATÍAS | PERÍODO DE PROCEDIMIENTOS | EJEMPLOS |
|-----------------|---------------------------|--|
| Críticas | Neonatal | Coartación aórtica crítica Estenosis pulmonar crítica Transposición de grandes vasos Drenaje venoso anómalo pulmonar total Univentriculares dependiente del conducto arterioso |

continua

conclusión

| CARDIOPATÍAS | PERÍODO DE PROCEDIMIENTOS | EJEMPLOS |
|----------------------|---------------------------|---|
| Graves | Primer año de vida | Comunicación interventricular Tetralogía de Fallot Comunicación interatrial Defecto del tabique auriculoventricular Drenaje venoso anómalo pulmonar parcial Truncus arteriosus Origen anómala de coronaria |
| Significantes | A lo largo de la vida | Foramen oval persistente Válvula aórtica bicúspide |

Fuente: Los autores.

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Existen algunas afecciones maternas y fetales que están asociadas con un mayor riesgo de CC como se mencionó anteriormente. Por lo tanto, cuando existen factores de riesgo maternos para la sospecha de cardiopatías congénitas, se puede solicitar pruebas adicionales, incluidas pruebas imagenológicas como el ecocardiograma. Esto debe hacerse alrededor de la semana 20 de embarazo, teniendo en cuenta que el momento ideal sería entre las semanas 24 y 28. Sin embargo, para las mujeres embarazadas de alto riesgo, se recomienda la ecocardiografía transvaginal a las 14 semanas de edad gestacional, especialmente para aquellas cuyo examen de detección en el primer trimestre fue sugestivo de presentar una anomalía cardíaca. Este procedimiento, sin embargo, no es rutinario en Brasil durante la atención prenatal.¹¹

DIAGNÓSTICO AL NACIMIENTO

Las cardiopatías críticas y graves se pueden detectar en las primeras 48 horas de vida mediante la pulsoximetría y el examen clínico. El examen físico del recién nacido debe realizarse al nacimiento y al alta hospitalaria, buscando soplos cardíacos. También debemos prestar atención a los signos clínicos de defectos en el corazón derecho, como cianosis, hepatomegalia, edema de miembros inferiores, dificultad respiratoria o quejidos; así como signos de defectos del corazón izquierdo como taquipnea, precordio hiperdinámico, ritmo de galope, tercer ruido cardíaco, pulso o presión diferencial, o signos de *shock*. Además del examen físico, se debe realizar la pulsoximetría, que en Brasil se ha hecho obligatoria en todas las maternidades. Como se utiliza principalmente para la detección de cardiopatías críticas, es decir, cuyos defectos dependen de la permeabilidad del conducto arterioso para mantener el flujo pulmonar o sistémico, cuanto más cerca del alta hospitalaria, mayor es la posibilidad de que se detecte alguna alteración. Es una prueba que evalúa la diferencia en la oximetría de pulso entre el miembro superior derecho y un miembro inferior, y también si es anormal la oxigenación global del recién nacido. Existen situaciones clínicas que alteran esta prueba, dando lugar a resultados falsos positivos, como sepsis neonatal e insuficiencia respiratoria. Por tanto, si la prueba es positiva, se debe realizar una ecocardiografía con doppler confirmatoria.^{12,13}

Si los recién nacidos requieren hospitalización en la unidad de tratamiento neonatal dentro de las primeras 48 horas de vida, no se debe dejar de realizar tanto la pulsoximetría como prestar atención al examen físico cardiológico mencionado anteriormente.

Las situaciones clínicas con sospecha de anomalías cardíacas en el período neonatal son: shock y cianosis inexplicables, recién nacidos con diagnósticos sindrómicos como Down, Di George y Turner, que tienen otras malformaciones extracardíacas importantes, que tienen una radiografía de tórax con poca o ninguna vasculatura pulmonar o que, por otro lado, tienen congestión y cardiomegalia; que tienen un electrocardiograma (ECG) con sobrecarga auricular o ventricular, o que tienen una alteración en la oxemía de los gases arteriales. Todos estos deben someterse a una ecocardiografía con doppler para excluir CC.¹³

MANEJO INICIAL

El manejo inicial de los recién nacidos con sospecha de CC crítica se refiere al mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterioso con infusión de prostaglandinas, restricción de oxígeno y reducción de estímulos nociceptivos para su posterior confirmación con ecocardiografía con doppler. Si el diagnóstico de CC grave no se realiza en el período prenatal o neonatal, los niños desarrollarán un cuadro progresivo de cianosis o insuficiencia cardíaca congestiva, falla en el medro, asfixia, dificultad para la lactancia, infecciones respiratorias recurrentes, shock, paro cardíaco y muerte. Es importante excluir CC en casos de este tipo en el diagnóstico diferencial.

¿CÓMO DESCRIBIR Y REGISTRAR LAS CC?

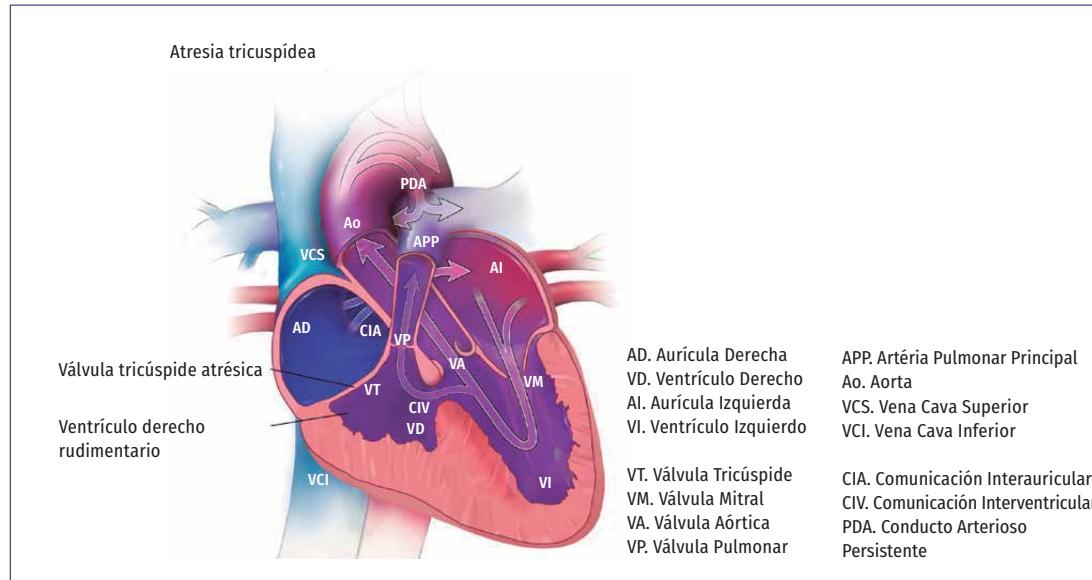
El registro de las CC debe seguir su clasificación morfológica, como se muestra a continuación en las ilustraciones. Como ya se mencionó en este y otros capítulos, es la detección, seguida de una descripción adecuada, la que permitirá acciones terapéuticas oportunas, así como acciones preventivas posteriores y, cuando sea necesario, también asesoramiento genético. Tales acciones van desde el manejo inicial hasta la derivación a centros de referencia, pasando por la orientación de los padres para los próximos embarazos.

A continuación, se enumeran las CC y los posibles códigos del CIE-10 correspondientes. Los defectos se pueden caracterizar como hipoplasia de los ventrículos, estenosis de los grandes vasos, intercambio de grandes vasos y comunicaciones entre las aurículas y los ventrículos, o ambos.

Las denominadas cardiopatías univentriculares generalmente no están sujetas a corrección total, requiriendo procedimientos paliativos en los períodos neonatal, lactante o edad escolar. Se trata de patologías de peor pronóstico y de mayor morbilidad entre las etapas de corrección, evolucionando al trasplante cardíaco en la edad adulta. Las atresias de las grandes arterias (pulmonar y aorta) y de las válvulas (mitral y tricúspide) se clasifican aquí, ya que también ocurren con hipoplasia de los ventrículos. Consulte las Figuras 1 y 2 con los posibles códigos enumerados.

HIPOPLASIA VENTRICULAR (DERECHA E IZQUIERDA)

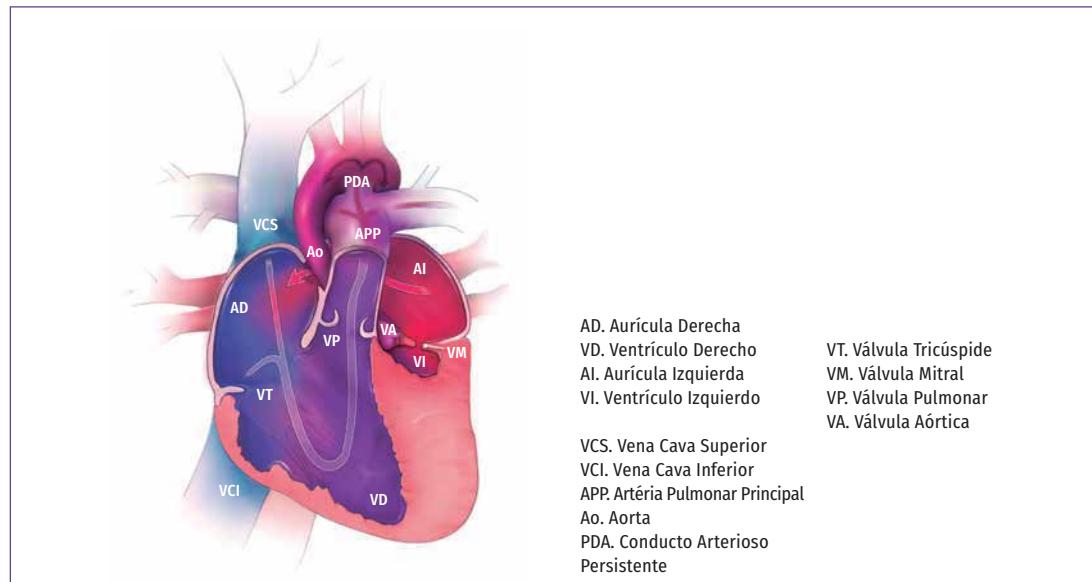
Figura 1 – Síndrome del corazón derecho hipoplásico (Q22.6)



Fuente: Adaptado de CDC (<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/facts.html>).

Q22.4 Estenosis congénita de la válvula tricúspide.

Figura 2 – Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (Q23.4)



Fuente: Adaptado de CDC (<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/facts.html>).

Q23.0 Estenosis congénita de la válvula aórtica.

Q23.2 Estenosis mitral congénita.

El procedimiento neonatal generalmente indicado es el mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterioso mediante la colocación de stent o la realización de un *shunt* con la colocación de una prótesis y sus variaciones, como el *shunt* de Blalock-Taussig.

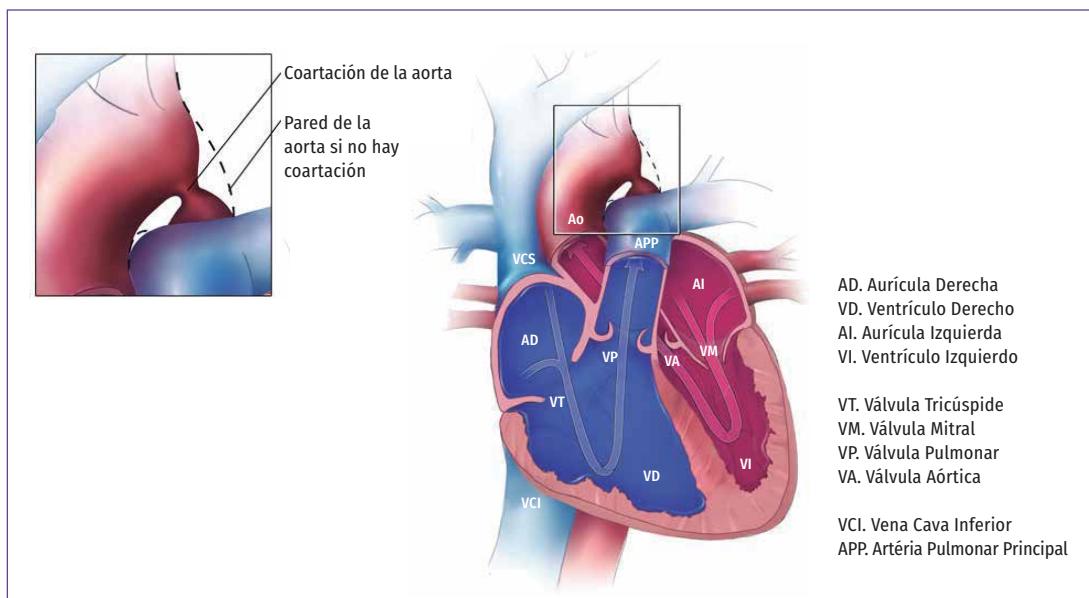
El procedimiento indicado en el período infantil, habitualmente hasta los 2 años (dependiendo del grado de cianosis e insuficiencia cardíaca que desarrolle el paciente), es la anastomosis cavopulmonar o cirugía de Glenn y, finalmente, en la edad escolar, se indica la anastomosis cavopulmonar total o cirugía de Fontan.

Así, la planificación quirúrgica de estos niños, a lo largo de su vida, es ya conocida y bastante diferente a otras en las que son posibles procedimientos no invasivos y corrección total.

ESTENOSIS E HIPOPLASIA DE LAS GRANDES ARTERIAS (AORTA Y PULMONAR)

Son patologías con un amplio abanico de cambios anatómicos y clínicos que van desde la coartación aórtica crítica con repercusión neonatal (que requiere cirugía lo antes posible) y la estenosis pulmonar crítica (que requiere dilatación con balón). Ambas son ejemplos de cardiopatías críticas que tienen excelente pronóstico, baja mortalidad, corrección total y una calidad de vida normal a largo plazo. A diferencia de la tetralogía de Fallot, que también tiene estenosis pulmonar y puede requerir o no tratamiento neonatal de *shunt* o corrección completa con buen pronóstico durante el primer año de vida. Las Figuras 3 y 4 representan los defectos más comunes y sus variantes con los CIEs relacionados.

Figura 3 – Coartación de la aorta (Q25.1)

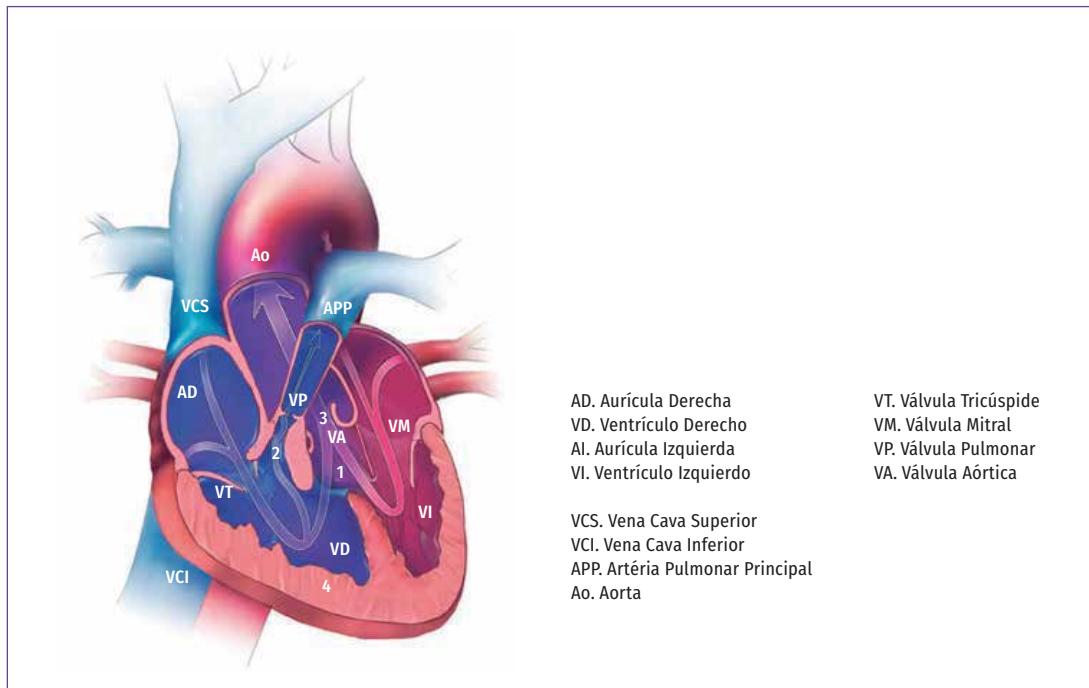


Fuente: Adaptado de CDC (<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/facts.html>).

Q25.2 Atresia aórtica.

Q25.3 Estenosis aórtica.

Figura 4 – Tetralogía de Fallot (Q21.3)



Fuente: Adaptado de CDC (<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/facts.html>).

Q22.0 Atresia de válvula pulmonar.

Q22.1 Estenosis congénita de la válvula pulmonar.

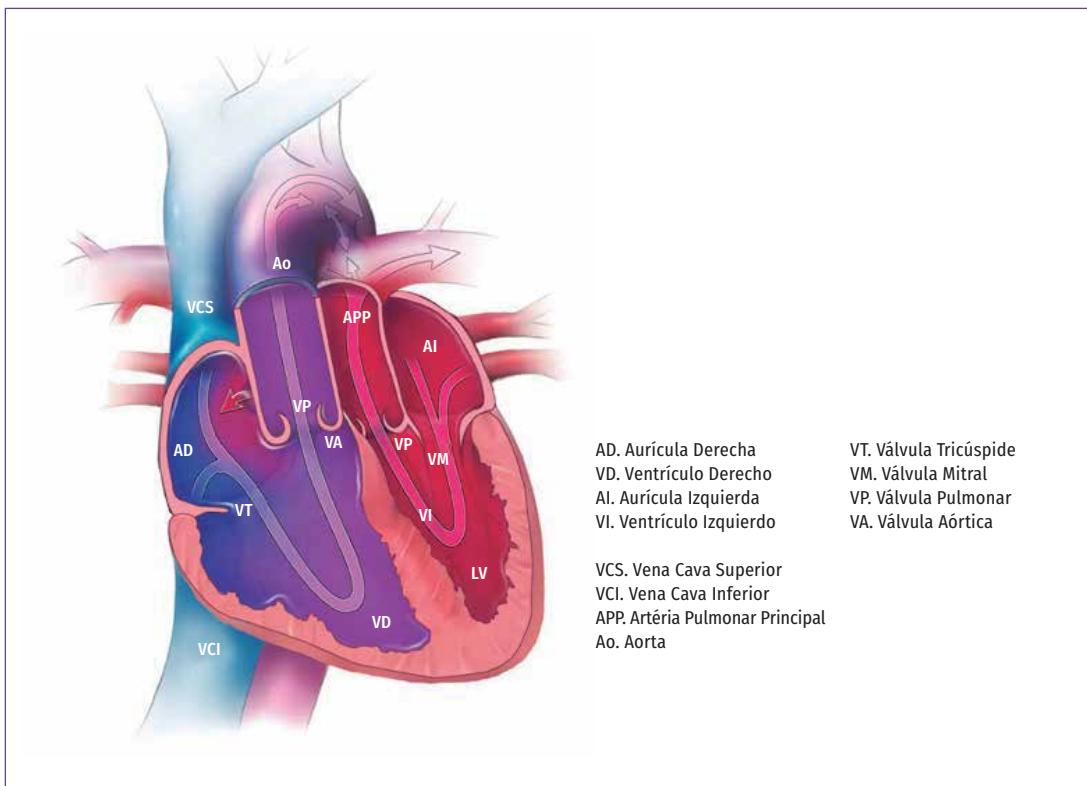
Q25.5 Atresia de la arteria pulmonar.

Q25.6 Estenosis de la arteria pulmonar.

TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS O GRANDES VASOS

Esta malformación puede tener una corrección completa en el período neonatal.

Figura 5 – Transposición de los grandes vasos



Fuente: Adaptado de CDC (<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/facts.html>).

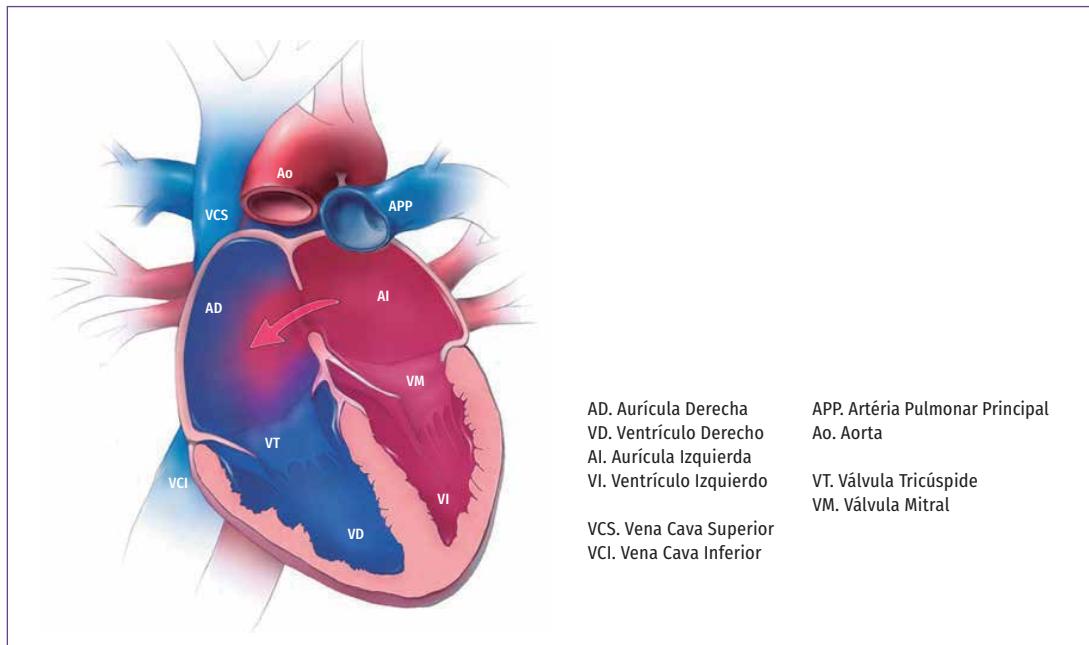
Q25.8 Otras malformaciones congénitas de las grandes arterias.

Q25.9 Malformación congénita no especificada de las grandes arterias.

COMUNICACIONES ENTRE LAS CÁMARAS

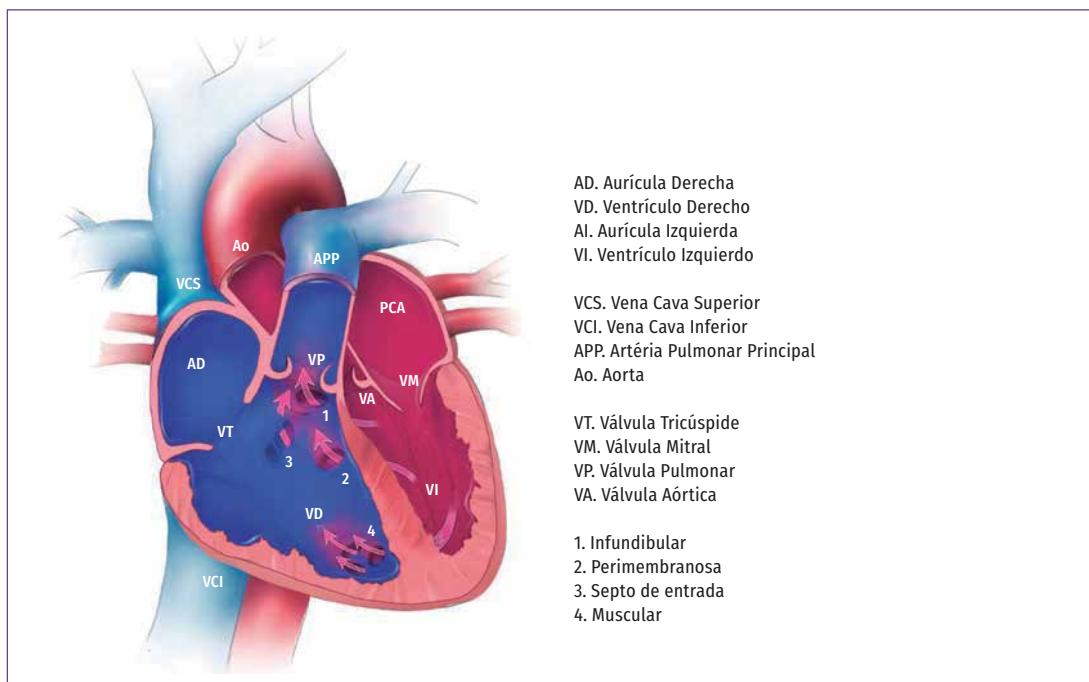
Estos son los defectos del tabique interauricular (Figura 6) e interventricular (Figura 7) o ambos (Figura 8) que, según el tamaño del defecto, tendrán mayor o menor repercusión clínica. Son cardiopatías graves con posibilidad de corrección total en el primer año de vida, tras el tratamiento clínico inicial.

Figura 6 – Comunicación interauricular (Q21.1)



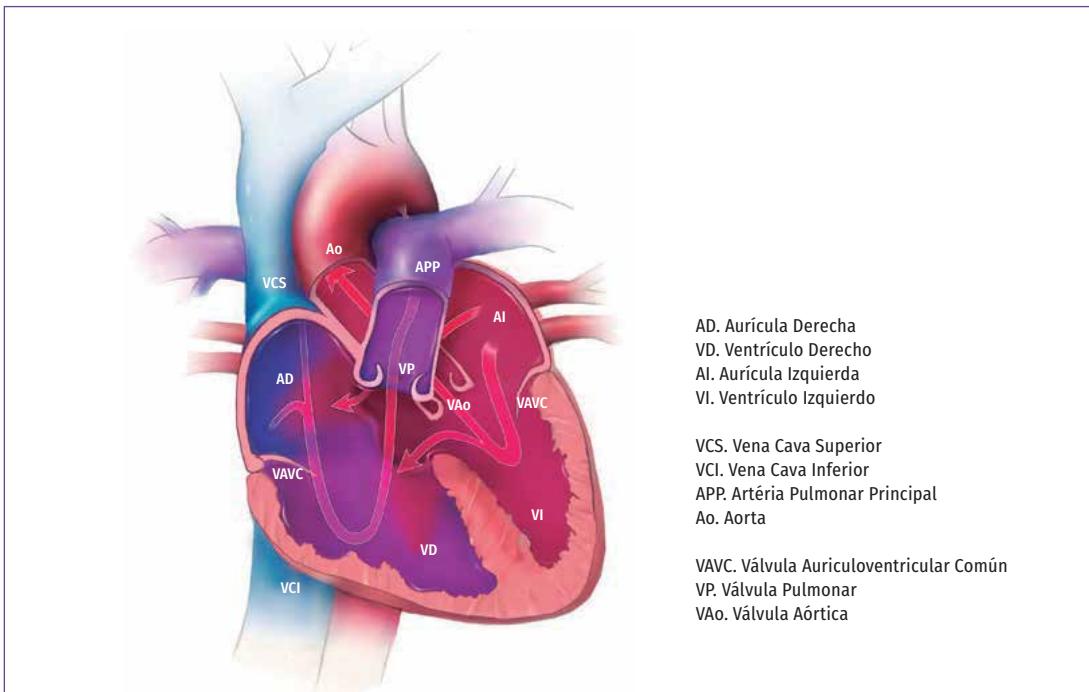
Fuente: Adaptado de CDC (<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/facts.html>).

Figura 7 – Comunicación interventricular (Q21.0)



Fuente: Adaptado de CDC (<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/facts.html>).

Figura 8 – Comunicación auriculoventricular (Q21.2)



Fuente: Adaptado de CDC (<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/facts.html>).

PREVENCIÓN

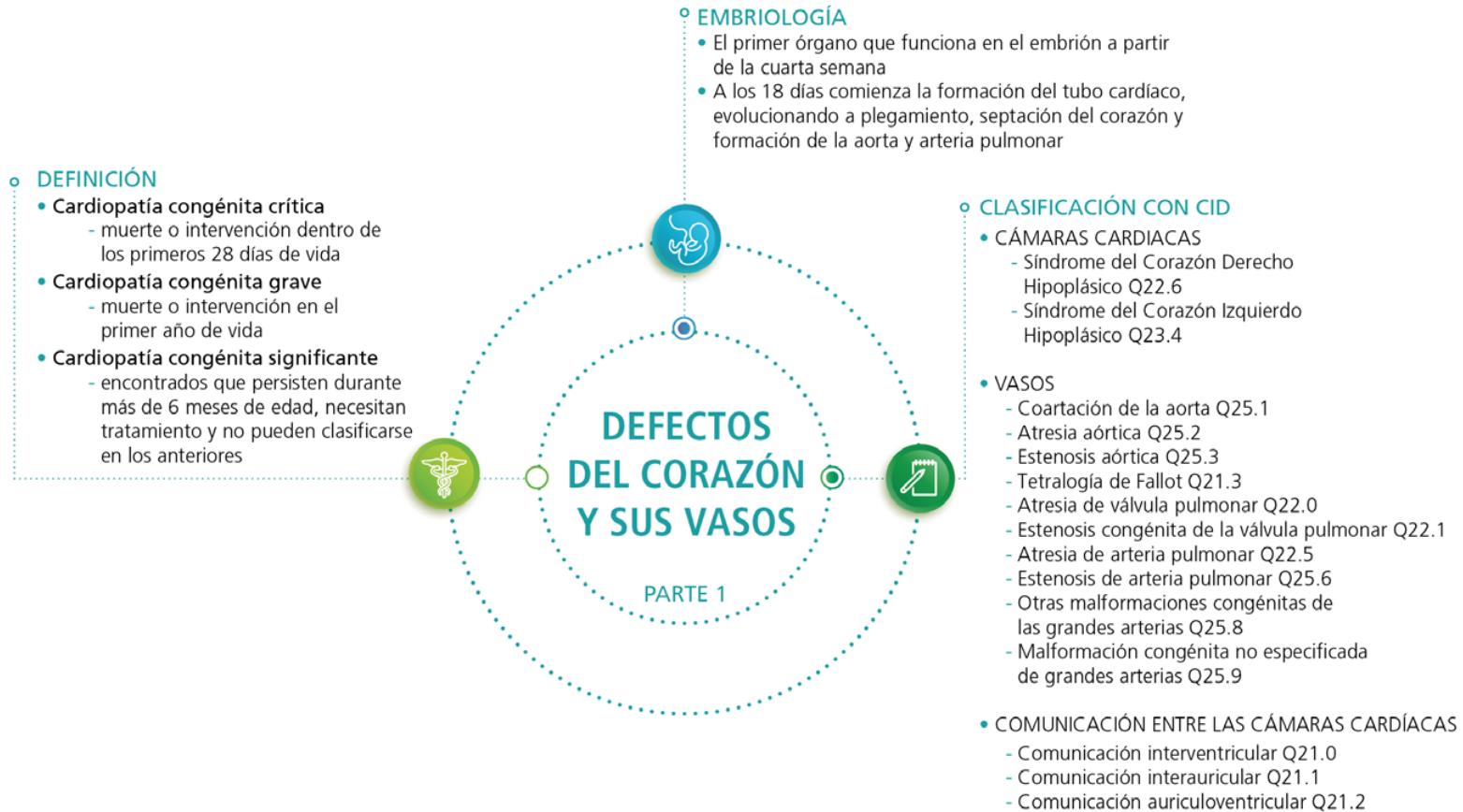
Dada la alta morbimortalidad de las CC, su prevención debe pensarse no solo durante el embarazo, sino en el periodo preconcepcional, trabajando en la concientización y prevención de la diabetes en mujeres en edad fértil, así como en la vacunación contra la rubéola y la planificación del embarazo. Por tanto, la atención prenatal es fundamental para monitorizar la evolución clínica del embarazo y los factores de riesgo relacionados con la gestante, permitiendo valorar la necesidad de solicitar exámenes complementarios ante la sospecha de CC. También se convierten en medidas importantes, el control de la diabetes mellitus y el tratamiento adecuado de las collagenosis, eligiendo la medicación eficaz para la madre, pero con menor riesgo para el feto siempre que sea posible, y realizando un seguimiento estrecho durante la gestación. Lo mismo se recomienda para otras enfermedades maternas como la epilepsia o cardiopatías.¹⁴

La prevención de las CC tendrá un impacto en el individuo y la familia y, sobre todo, en el sistema de salud, ya que el tratamiento suele incluir procedimientos complejos, hospitalización y seguimiento prolongados. Este libro tiene un capítulo específico que presenta con más detalle la prevención de anomalías congénitas.

PARA RECORDAR

- ▶ Las anomalías cardíacas son defectos que requieren procedimientos quirúrgicos especializados.
- ▶ El diagnóstico prenatal y neonatal aumenta las posibilidades de supervivencia y disminuye la morbilidad.
- ▶ Los niños diagnosticados y tratados adecuadamente tendrán una vida normal.

INFOGRAFÍA



CONDUCTA

- Si hay diagnóstico prenatal: conducir a centros especializados
- Si tiene un diagnóstico postnatal: conducir a centros de referencia con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
- Si tiene una fuerte sospecha de una enfermedad cardíaca dependiente de conducto son emergencias relativas
 - si posible, reducir y eliminar el oxigenio
 - administrar prostaglandina
 - solicitar ecocardiograma

DIAGNÓSTICO POSTNATAL

- Examen físico al nacer
- Soplo
- Señales de problemas del lado derecho
 - cianosis
 - hepatomegalia
 - edema de miembros inferiores
 - dificultad respiratoria, gemidos
- Señales de problemas del lado izquierdo
 - taquipnea
 - precordio hiperdinámico, ritmo de galope, tercer sonido
 - diferencial de pulso y presión
 - shock
- Prueba cardíaca (detección de oximetría de pulso): debe ser realizado en todos los recién nacidos con edad gestacional > 34 semanas antes del alta de la Unidad de Neonatal, con el objetivo de detectar cardiopatías críticas dependientes del conducto arterioso
- Ecocardiograma
- Evaluar anomalías extracardíacas
- Detectar enfermedades cardíacas en recién nacidos con síndromes (como Síndrome de Down)

EPIDEMILOGÍA

- Incidencia: 6 a 12/1.000 nacidos vivos
- En la vida fetal la incidencia es hasta cinco veces mayor
- El 50% de los casos tienen repercusión hemodinámica temprana

FACTORES DE RIESGO

- Factores maternos
 - Enfermedades como diabetes, lupus eritematoso sistémico y otras colagenosis, infecciones virales o parasitarias
 - Uso de medicamentos (indometacina, aspirina, antiinflamatorios) y sustancias (alcohol, tabaco y drogas)
 - Edad avanzada
- Historial de pérdidas fetales previas
- Anomalías cromosómicas
- Si se identifican factores de riesgo en la atención prenatal:
 - Acceso a ecografía morfológica
 - Acceso a ecocardiografía fetal desde la semana 20
- Predictores de anomalías cardíacas en ecografía obstétrica:
 - Translucidez nucal aumentada en el primer trimestre
 - Anormalidades extracardíacas
 - Retraso del crecimiento intrauterino
 - Oligohidramnios o polihidramnios
 - Hidropsia fetal no inmunológica
 - Cambios en el ritmo cardíaco

Fuente de las imágenes: WHO/CDC/ICBDSR, 2014.



REFERENCIAS

- 1 MOORMAN, A. et al. Development of the heart: (1) Formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart*, v. 89, n. 7, p. 806-814, 2003.
- 2 HOFFMAN, J. I. E.; KAPLAN, S. The incidence of congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 39, n. 12, p. 1890-1900, 2002. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01886-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01886-7). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109702018867?via%3Dhub>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 3 VAN DER BOM, T. et al. The changing epidemiology of congenital heart disease: Nature Reviews Cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.*, v. 8, p. 50-60, 2011. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21045784/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 4 SONG, M. S. et al. Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: Comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, v. 33, n. 5, p. 552-559, 2009.
- 5 BOUKOVALA, M. et al. Effects of Congenital Heart Disease Treatment on Quality of Life. *Am. J. Cardiol.*, v. 123, n. 7, p. 1163-1168, 1 Apr. 2019. Disponible en: <http://www.ajconline.org/article/S0002914919300554/fulltext>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 6 VARGESSON, N.; FRAGA, L. **Teratogenesis**. December 2017. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/321913698_Teratogenesis. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 7 FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Manual de Teratogênese em Humanos**. [S. l.]: Febrasgo, 2011. Disponible en: https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Outros_Manuais/manual_teratogenese.pdf. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 8 SHITARA, Y.; NARUSE, Y.; MATSUSHITA, R. Congenital heart surgery on in-hospital mortality in trisomy 13 and 18. *Pediatrics*, v. 141, n. 5, 2018.
- 9 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. v. 1. 60 p. Disponible en: www.saude.gov.br. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 10 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. **Aprova o Plano Nacional de Assistência à Criança com Cardiopatia Congênita**. Maio 2017. Disponible en: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/31/Portaria-1727.pdf>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 11 PEDRA, S. R. F. F. et al. Brazilian fetal cardiology guidelines – 2019. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 112, n. 5, p. 600-648, 2019.
- 12 MARTIN, G. R. et al. Updated strategies for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*, v. 146, n. 1, 1 Jul. 2020. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/146/1/e20191650>
- 13 BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica N. 7/2018-CGSCAM/DAPES/SAS/MS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde. 2018 Disponible en: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/12/SEI-MS-2937931-Nota-Tecnica.pdf>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 14 WORLD HEALTH ORGANIZATION; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS SURVEILLANCE AND RESEARCH. **Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies**. Geneva: WHO, 2014.

5 FISURAS OROFACIALES

RESUMEN

OBJETIVO

Abordar temas sobre fisuras orofaciales y describir embriología, clasificación, etiología, tratamiento y posibilidades de intervención clínica, involucrando diferentes niveles de atención de la salud.

MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura, mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), direcciones en línea, informes y documentos oficiales.

RESULTADOS

Las fisuras orofaciales son la cuarta categoría más frecuente de anomalías congénitas en los seres humanos. Estas fisuras ocurren debido a defectos en la formación del paladar primario y secundario al comienzo de la formación de embriones y se clasifican como labio fisurado asociado o no con paladar hendido y paladar hendido aislado. Clínicamente, las fisuras orofaciales pueden presentarse como un único defecto (aislado) o asociadas a otras anomalías congénitas (sindrómicas), con factores genéticos y no genéticos involucrados en su etiología. Las fisuras orofaciales provocan trastornos de la alimentación y la comunicación, problemas emocionales y sociales. La prevalencia y las consecuencias clínicas de estas anomalías justifican el reconocimiento de las necesidades específicas de los afectados y exigen que el tratamiento especializado y multidisciplinario sea complementario a los cuidados de rutina de la atención básica.

CONCLUSIÓN

Las fisuras orofaciales son anomalías congénitas frecuentes que tienen un gran impacto en la salud de las personas y sus familias. En este sentido, son condiciones de gran relevancia en el contexto de la salud pública y se debe priorizar su notificación.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas. Labio y paladar hendido. Labio leporino. Paladar hendido.

DEFINICIÓN

Fisuras orofaciales (FO) son anomalías congénitas craneofaciales que afectan los labios, las cavidades oral y nasal, conocidas como labio fisurado (LF), paladar hendido (PH) y labio hendido asociado con el paladar hendido (L/PH). Como grupo, corresponden a la cuarta causa más común de anomalías congénitas.¹

EMBRIOLOGÍA

Las FO ocurren debido a la formación incompleta del labio y/o paladar en el proceso de embriogénesis facial. El desarrollo del rostro comprende uno de los eventos más complejos durante la embriogénesis, coordinado por factores de transcripción, crecimiento y señalización celular además de proteínas de la matriz extracelular. Debido a la complejidad de los eventos, este proceso es vulnerable a la acción de factores ambientales y/o teratogénico.²

La formación facial tiene lugar en dos etapas: desarrollo del paladar primario y desarrollo del paladar secundario.^{3,4} La interferencia en cualquiera de las etapas embrionarias puede determinar la aparición de una FO. La formación del paladar primario determina el desarrollo del labio superior y la porción anterior del paladar y ocurre en las primeras semanas de embarazo. El desarrollo facial está inicialmente demarcado por la aparición de una placa precordal en el extremo cefálico del disco embrionario, formando el estomodeo (precursor de la boca y lóbulo anterior de la hipófisis) alrededor de la segunda semana después de la concepción. La cara primordial se forma a partir de la migración de células ectodérmicas de la cresta neural combinadas con células mesodérmicas.³ Alrededor de la cuarta semana después de la concepción, se forma un engrosamiento de la eminencia frontal debido a la migración y proliferación mitótica del ectomesénquima. Los primeros engrosamientos son las placodas olfativas que migran anteriormente, delimitando los orificios nasales, estableciendo la prominencia frontonasal (procesos nasales laterales y mediales). Los procesos nasales con los procesos maxilares formarán la porción media de la nariz, el labio superior, la porción anterior del maxilar y el paladar primario. El labio inferior está formado por los dos procesos mandibulares.^{5,6}

Las cavidades oral y nasal deben separarse en la duodécima semana de gestación. El paladar es un componente esencial para respirar, masticar, tragar y hablar. El paladar secundario se desarrolla después de la formación del paladar primario, y está compuesto por el paladar duro (porción anterior) y el paladar blando (porción posterior). Su formación (al comienzo de la sexta semana de gestación) resulta de la fusión medial de las crestas palatinas, formadas a partir de los procesos maxilares.³ Las crestas palatinas o procesos palatinos se dirigen inicialmente hacia abajo a cada lado de la lengua. La porción anterior del paladar duro se forma como una extensión del premaxilar (proceso palatino medial). Con el crecimiento continuo, hay un descenso aparente de la lengua, lo que permite que las apófisis palatinas laterales avancen hacia la línea media en dirección anteroposterior, formando el paladar secundario. El movimiento y cierre de los procesos palatinos involucran una fuerza intrínseca cuya naturaleza no ha sido claramente determinada. Se sugiere que existe una relación con la gran cantidad de proteoglicanos y fibroblastos contráctiles en la región. Otro factor involucrado con el cierre del paladar secundario es el desplazamiento de la lengua del espacio entre las crestas palatinas debido al patrón de crecimiento de la cabeza.^{5,6}

EPIDEMIOLOGÍA

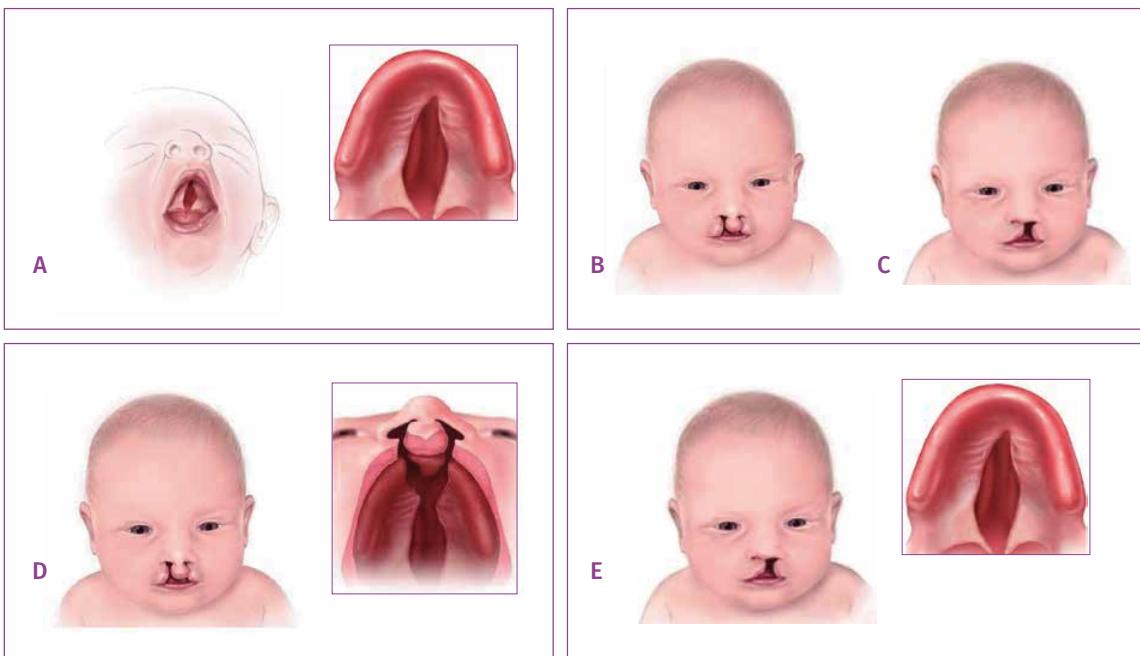
La prevalencia general es de aproximadamente 1,5 por 1.000 nacidos vivos y varía según la región geográfica, el origen étnico y el nivel socioeconómico.^{7,8} La prevalencia en la población asiática es mayor, siendo 2/1.000 recién nacidos, seguida de la población europea de 1/1.000 recién nacidos y menos frecuente en afrodescendientes de 0,41/1.000 recién nacidos.^{1,8-11}

CLASIFICACIÓN

Clasificación Anatómica

Debido a que el desarrollo del labio y paladar involucra estructuras embriológicas distintas y período de desarrollo, las FO se clasifican en dos grupos: labio leporino asociado o no con paladar hendido y paladar hendido aislado (Figura 1).^{1,3,8,9}

Figura 1 – Esquema de tipos de fisuras orofaciales: A) paladar hendido aislado, B) labio leporino bilateral, C) labio leporino izquierdo unilateral, D) labio y paladar hendido bilateral, E) labio y paladar unilateral izquierdo¹²



Fuente: WHO; CDC; ICBDSR. *Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies*. Geneva: WHO, 2014.

Se pueden caracterizar como:

- ▶ Labio fisurado (LF): se caracteriza por la falla de la fusión de los procesos frontonasal medial y maxilar, es decir, el paladar primario. El LF tiene extensión variable y puede ser completo cuando llega al labio, alvéolo y piso nasal, o incompleto cuando no afecta la extensión completa del labio o no se extiende por el piso nasal, además el LF puede ser unilateral o bilateral.
- ▶ Paladar hendido (PH): Esto se desencadena por la falla de la fusión de los procesos palatinos que resulta en una hendidura del paladar duro y/o blando.
- ▶ Labio y paladar hendido (LPH): falta de fusión del paladar primario y secundario.

Las FO varían según el tipo, con LPH en 1 de cada 600 a 800 nacimientos y PH en 1 de cada 2000 nacidos vivos.^{7,8} Cuarenta y cinco por ciento de los casos son LPH, 30% PH y 25% LF sin asociación de paladar hendido. Además, las frecuencias de FO también difieren en términos de género y lateralidad. El LF es más frecuente en varones, mientras que el PH es más frecuente en mujeres, ambos en una proporción de 2:1. En cuanto a la lateralidad, el labio leporino unilateral izquierdo es más común que el unilateral derecho y bilateral en una proporción de 6:3:1.^{2,8}

Clasificación Clínica

Las FO se pueden clasificar como FO no sindrómicas, cuando corresponden al único defecto congénito presente en el individuo, y FO sindrómicas, cuando se asocian a otros defectos congénitos. Estos pueden ser evidentes al nacer o bastante sutiles, por lo que el seguimiento clínico y la monitorización del desarrollo neuropsicomotor son fundamentales para una correcta caracterización clínica.^{13,14} Para cada uno de los grupos, se reconocen diferentes etiologías.

ETIOLOGÍA

La etiología de la FO es compleja e involucra factores genéticos con una interacción variable de factores ambientales. Aproximadamente el 70% de LPH y el 50% de la PH no son sindrómicos, es decir, no están asociados con otros defectos de nacimiento o retraso en el desarrollo.

En este grupo, la etiología es compleja y multifactorial, con aspectos genéticos y ambientales involucrados en su formación. En la embriogénesis, antes de la finalización del paladar primario, el proceso nasal tiene un pico de división celular, por lo que se vuelve susceptible a la acción de algunos componentes ambientales, incluido el consumo de alcohol, la exposición al tabaco (activa o pasivamente), la exposición a fenitoína, ácido valproico, talidomida, así como la exposición a pesticidas y herbicidas como la dioxina.¹⁴ El consumo de alcohol durante el embarazo, además de comprometer el desarrollo fetal, aumenta el riesgo de LPH de 1,5 a 4,7 veces, siendo dosis dependiente.¹⁵ Un estudio que utilizó un modelo animal mostró que la exposición al alcohol durante el embarazo puede afectar la expresión génica a través de modificaciones epigenéticas (metilación del ADN), especialmente en el síndrome de alcoholismo fetal.¹⁶

En cuanto al tabaquismo, se sabe que los cigarrillos contienen una gran cantidad de toxinas químicas, siendo un factor de riesgo para la FO. En un metanálisis realizado para verificar el efecto del tabaquismo materno en las fisuras orales, el riesgo relativo de L/PH fue de 1,34 (IC_{95%}: 1,25-1,34) y de FPI de 1,22 (IC_{95%}: 1,10-1,35).¹⁷ Varios estudios demuestran un riesgo relativo de 1,3-1,5 y cuando el tabaquismo materno está asociado con factores genéticos, este riesgo es más significativo, aumentando en 7,16 veces.³ Genes relacionados con la desintoxicación de los componentes del cigarrillo como la N-acetiltransferasa (*NAT1* y *NAT2*), Citocromo P450 (*CYP1A1*) y S-transferasa (*GST*) demostraron un efecto dosis-respuesta sobre el consumo de tabaco en el primer trimestre del embarazo.¹⁸⁻²⁰

Estudios de asociación han identificado variantes en varios genes asociados con FO, incluidos genes *IRF6*, *TGFA*, *MSX1*, *SPRY1*, *MSX2*, *PRSS35*, *TFAP2A*, *SHH*, *VAX1*, *TBX10*, *WNT11*, *PAX9*, *BMP4* entre otros.^{3,4,21-23}

Las formas sindrómicas de FO ocurren de forma secundaria a enfermedades monogénicas, anomalías cromosómicas, factores teratogénicos y síndromes no categorizados.^{2,3,24,25}

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El LF se puede diagnosticar prenatalmente mediante imágenes de ultrasonido. El PH generalmente se diagnostica al nacer mediante un examen clínico.

La llamada “prueba de la lengua” (evaluación del frénulo lingual) se reguló como una estrategia para el diagnóstico de FO incluso en el entorno de la maternidad poco después del nacimiento, lo que permite una derivación rápida a los servicios de referencia cuando sea necesario y una orientación a los padres sobre la atención. Sin embargo, un estudio realizado en Brasil observó que el 44% de los casos de PH se diagnostican después del alta de la maternidad.²⁶

Las FO requieren un diagnóstico precoz y atención multidisciplinaria, ya que provocan trastornos bucales, de la alimentación y de la comunicación, complicaciones otológicas que llevan a la hipoacusia, así como problemas emocionales y sociales.

Los bebés que nacen con FO tienen trastornos alimentarios como succión insuficiente, regurgitación de leche en la cavidad nasal y baja ganancia de calorías.²⁷ Estos factores pueden dificultar el aumento de peso y retrasar la planificación quirúrgica.²⁸ La orientación sobre la alimentación al nacer es esencial y muchos niños pueden mantener la lactancia materna exclusiva. A pesar de las recomendaciones en Brasil sobre la lactancia materna, la sonda nasogástrica (SNG) se utilizó como primera fuente de alimento en el 21% de los casos.²⁹ Los recién nacidos con FO pueden alimentarse por vía oral en las primeras horas de vida y el uso de SNG a menudo es innecesario.³⁰ Los profesionales de la salud deben dar preferencia a la lactancia materna o métodos no invasivos. A tal efecto, y en vista de la prevalencia de las FO, el reconocimiento de las necesidades y posibilidades intrínsecas de la intervención alimentaria no invasiva para este grupo de personas debe ser parte de las propuestas de educación permanente para los profesionales de la salud que laboran en las maternidades y en Atención Básica.²⁹

En Brasil, el tratamiento de las FO está garantizado por el Sistema Único de Salud (SUS) a través de la Red de Referencia para el Tratamiento de las Deformidades Craneofaciales. Estos servicios de referencia se basan principalmente en un equipo quirúrgico, logopedas y dentistas. Los servicios se distribuyen en todas las regiones de Brasil, sin embargo, existe una desigualdad regional, ya que la mayoría se concentra en la Región Sudeste.³⁰ Los recién nacidos deben ser derivados tan pronto como se identifiquen a los servicios de derivación para atención multidisciplinaria.

La evaluación genética es fundamental, ya que permitirá un correcto diagnóstico etiológico y el asesoramiento genético. En los casos de FO sindrómica, el riesgo de recurrencia dependerá de la etiología (cromosómica, genética o teratogénica). En las FO no sindrómicas de etiología multifactorial, el riesgo de recurrencia dependerá del tipo de hendidura, los antecedentes familiares y la identificación de los factores de riesgo prevenibles. Para este grupo, se recomienda el uso de ácido fólico preconcepcional para prevenir la recurrencia de FO.³¹ Sin embargo, el acceso a la evaluación genética es limitado.³²

PROYECTO DE CRANIO-FACE BRASIL

El Proyecto Crânio-Face Brasil (PCFB) es una iniciativa de un grupo de investigadores cuyo principal objetivo es otorgar subsidios para mejorar la atención de la salud de las personas con anomalías craneofaciales. Es una iniciativa interinstitucional, multicéntrica, multiprofesional y voluntaria que ha estado activa desde 2002.

Actualmente, el PCFB involucra diez servicios de atención genética o especializada en FO diferentes.³³ Esta propuesta cubre cuatro líneas de actuación diferentes:

- A** Aspectos de salud pública y genética craneofacial.
- B** Estudios multicéntricos en FO y síndrome de delección 22q11.2 (causa más frecuente de FO sindrómica).
- C** Estrategias educativas enfocadas a población y profesionales de la salud.
- D** Base Brasileña de Anomalías Craneofaciales (BBAC).

Las estrategias propuestas por el PCFB son ejemplos de la incorporación de la investigación en salud. Entre ellos, la BBAC que permite el reconocimiento de características poblacionales específicas, individuos con necesidades similares de investigación genética, la optimización de los escasos recursos de laboratorio y la identificación de factores de riesgo regionales, que pueden apoyar propuestas para la educación de la población y los profesionales de la salud.³³ El PCFB desarrolló un curso de formación para la alimentación prequirúrgica de bebés con OF, dirigido a estudiantes de profesiones sanitarias y profesionales de Atención Básica y Maternidades.³²

La unión de estas iniciativas del PCFB dio como resultado una línea de investigación vinculada al programa Políticas Públicas del SUS (PPSUS) en Alagoas, que no cuenta con un servicio de alta complejidad para el tratamiento de la FO. Mediante un convenio entre la Secretaría de Salud

de Salud, los administradores municipales y las maternidades estatales, se creó un sistema de derivación y contrarreferencia para bebés con FO para evaluación genética en el único servicio público del estado. Para ello, se desarrolló material didáctico y se llevó a cabo la formación de profesionales para la atención en Atención Básica y maternidades. Esta propuesta se mantiene activa y ha apoyado la construcción de políticas públicas para el estado de Alagoas.³³ Diseño similar podría implementarse en otros estados brasileños.

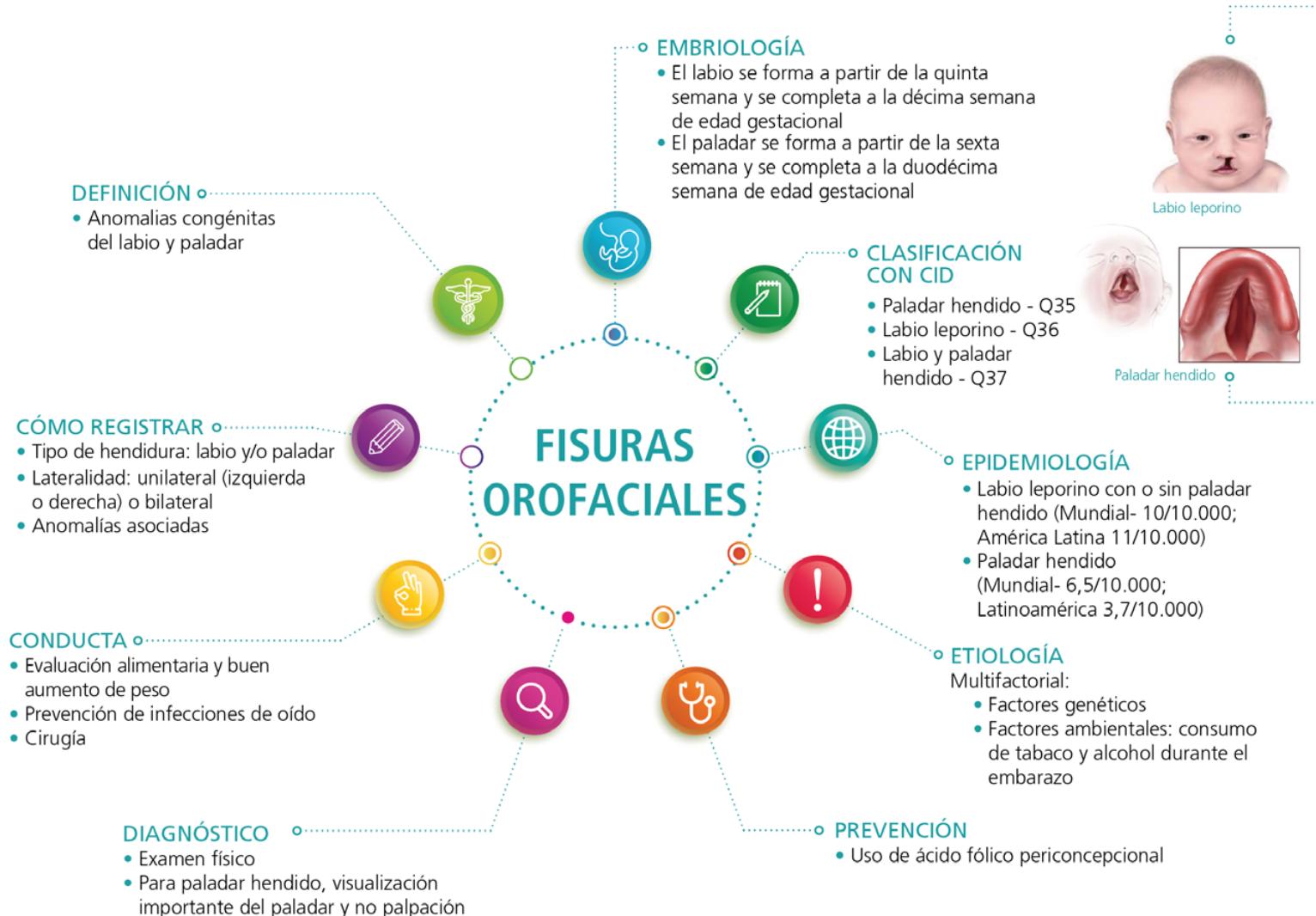
CONCLUSIÓN

FO son defectos congénitos frecuentes que requieren un tratamiento rehabilitador prolongado y que deben involucrar a diferentes profesionales y niveles de atención de la salud. El diagnóstico clínico etiológico, para el cual la evaluación genética es fundamental, aún no está ampliamente disponible en nuestro país e impacta en el asesoramiento genético de las familias, así como en el reconocimiento epidemiológico de las FO sindrómicas y no sindrómicas en la población brasileña. Estrategias de impacto poblacional como las desarrolladas por el PCFB podrían favorecer la atención de salud general y de mayor escala en nuestro país.

PARA RECORDAR

- ▶ Las fisuras orofaciales son anomalías congénitas frecuentes que causan gran impacto sobre la salud del individuo y sus familias.
- ▶ Se clasifican en labio fisurado asociado o no a paladar hendido, o paladar hendido aislado, que puede ser sindrómico (cuando existe otra anomalía congénita) o no sindrómico (aislado).
- ▶ Están causadas principalmente por factores genéticos asociados con factores ambientales como el tabaquismo o el consumo de alcohol durante el embarazo.
- ▶ Se requiere un diagnóstico precoz y un manejo adecuado, especialmente de la lactancia materna, así como la derivación a servicios de derivación con un equipo multidisciplinario.
- ▶ La evaluación genética es necesaria para el diagnóstico etiológico y el asesoramiento genético.

INFOGRAFÍA



Fuente de las imágenes: WHO/CDC/ICBDSR, 2014.

REFERENCIAS

- 1 MOSSEY, P. A. et al. Cleft lip and palate. *The Lancet*, v. 374, p. 1773-1785, 2009.
- 2 DIXON, M. J. et al. Cleft lip and palate: Understanding genetic and environmental influences: *Nature Reviews Genetics*. *Nat. Rev. Genet.*, v. 12, p. 167-178, 2011.
- 3 WYSZYNSKI, D. F. **Cleft and Palate**: from origin to treatment. Oxford: Oxford University Press USA, 2002.
- 4 JUGESSUR, A.; MURRAY, J. C. Orofacial clefting: Recent insights into a complex trait. *Current Opinion in Genetics and Development*, v. 15, p. 270-278, 2005.
- 5 TEN CATE, A. **Histologia Bucal**: desenvolvimento estrutura e função. Rio de Janeiro: Guanabara, 2001.
- 6 KATCHUBURIAN, E. **Histología e Embriología oral**: texto, atlas e correlações clínicas. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- 7 CARLSON, J. C. et al. A systematic genetic analysis and visualization of phenotypic heterogeneity among orofacial cleft GWAS signals. *Genet. Epidemiol.*, v. 43, n. 6, p. gепи.22214, 6 Jun. 2019. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gepi.22214>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 8 VYAS, T. et al. Cleft of lip and palate: a review. *J. Fam. Med. Prim. Care*, v. 9, n. 6, p. 2621, 2020. Disponible en: <http://www.jfmpc.com/text.asp?2020/9/6/2621/287894>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 9 VIEIRA, A. R. Association between the Transforming Growth Factor Alpha Gene and Nonsyndromic Oral Clefts: A HuGE Review. *Am. J. Epidemiol.*, v. 163, n. 9, p. 790-810, 1 May 2006. Disponible en: <http://academic.oup.com/aje/article/163/9/790/108773/Association-between-the-Transforming-Growth-Factor>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 10 RAHIMOV, F.; JUGESSUR, A.; MURRAY, J. C. Genetics of nonsyndromic orofacial clefts. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. v. 49, p. 73-91, 2012. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21545302/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 11 MASTROIACOVO, P. et al. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: Data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTOC). *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, v. 48, n. 1, p. 66-81, Jan. 2011.
- 12 WORLD HEALTH ORGANIZATION; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS SURVEILLANCE AND RESEARCH. **Birth defects surveillance**: atlas of selected congenital anomalies. Geneva: WHO, 2014.
- 13 RITTLER, M. et al. Associated anomalies among infants with oral clefts at birth and during a 1-year follow-up. *Am. J. Med. Genet.*, v. 155, n. 7, p. 1588-1596, 1 Jul. 2011. Part A. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.34046>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 14 ROZENDAAL, A. M. et al. Delayed diagnosis and underreporting of congenital anomalies associated with oral clefts in the Netherlands: a national validation study. *J Plast. Reconstr. Aesthetic. Surg.*, v. 65, n. 6, p. 780-790, 1 Jun. 2012. Disponible en: <http://www.jprasurg.com/article/S1748681511007169/fulltext>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 15 KOHLI, S. S.; KOHLI, V. S. A comprehensive review of the genetic basis of cleft lip and palate. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 16, p. 64-72, 2012. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3303526/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303526/). Consultado en: 24 feb. 2021.
- 16 ROMITTI, P. A. et al. Maternal Periconceptional Alcohol Consumption and Risk of Orofacial Clefts. **Am. J. Epidemiol.**, v. 166, n. 7, p. 775-785, 27 Jun. 2007. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwm146>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 17 LITTLE, J.; CARDY, A.; MUNGER, R. G. Tobacco smoking and oral clefts: A meta-analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, p. 213-218, 2004.
- 18 SHI, M. et al. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 80, n. 1, p. 76-90, 1 Jan. 2007. Disponible em: www.ajhg.org. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 19 ARAUJO, T. K. et al. A multicentric association study between 39 genes and nonsyndromic cleft lip and palate in a Brazilian population. **J. Cranio-Maxillofacial Surg.**, v. 44, n. 1, p. 16-20, 1 Jan. 2016.
- 20 LIE, R. T. et al. Maternal smoking and oral clefts the role of detoxification pathway genes. **Epidemiology**, v. 19, n. 4, p. 606-615, Jul. 2008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18449058/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 21 SOUZA, L. T. et al. TGFA/Taq I polymorphism and environmental factors in non-syndromic oral clefts in Southern Brazil. **Braz. Oral Res.**, v. 26, n. 5, p. 431-435, Sep. 2012. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242012000500009&lng=en&nrm=iso&tlang=en. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 22 SOUZA, L. et al. Study of IRF6 and 8q24 region in non-syndromic oral clefts in the Brazilian population. **Oral Dis.**, v. 22, n. 3, p. 241-245, 1 Apr. 2016. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/odi.12432>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 23 SHAFFER, J. R. et al. Association of low-frequency genetic variants in regulatory regions with nonsyndromic orofacial clefts. **Am. J. Med. Genet.**, v. 179, n. 3, p. 467-474, 24 Mar 2019. Part A. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.61002>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 24 LUSTOSA-MENDES, E. et al. Identification of genomic imbalances in oral clefts. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. S0021-7557, n. 20, p. 30188-1, 21 Jul. 2020.
- 25 AMSTALDEN-MENDES, L. et al. Time of diagnosis of oral clefts: a multicenter study. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 87, n. 3, p. 225-230, 2011.
- 26 PARADISE, J. L.; MCWILLIAMS, B. J.; ELSTER, B. Feeding of Infants with Cleft Palate. **Pediatrics**, v. 74, n. 2, p. 316, 1984.
- 27 AMSTALDEN-MENDES, L. G.; MAGNA, L. A.; GIL-DA-SILVA-LOPES, V. L. Neonatal care of infants with cleft lip and/or palate: Feeding orientation and evolution of weight gain in a nonspecialized Brazilian hospital. **Cleft Palate-Craniofacial J.**, v. 44, n. 3, p. 329-334, 15 May 2007. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1597/05-177>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 28 GIL-DA-SILVA-LOPES, V. L. et al. Feeding infants with cleft lip and/or palate in brazil: Suggestions to improve health policy and research. **Cleft Palate-Craniofacial J.**, v. 50, n. 5, p. 577-590, 1 Sep. 2013. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1597/11-155>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 29 MONLLEÓ, I. L.; GIL-DA-SILVA-LOPES, V. L. Craniofacial anomalies: Description and evaluation of treatment under the Brazilian Unified Health System. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 5, p. 913-922, 2006.
- 30 WEHBY, G. et al. High Dosage Folic Acid Supplementation, Oral Cleft Recurrence and Fetal Growth. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 10, n. 2, p. 590-605, 4 Feb. 2013. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1660-4601/10/2/590>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 31 GIL-DA-SILVA-LOPES, V. L. et al. Brazil's Craniofacial Project: Different approaches on orofacial clefts and 22q11.2 deletion syndrome. **Am. J. Med. Genet., Part C Semin Med Genet**, v. 184, n. 4, p. 912-927, 9 Dec. 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31852>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 32 GIL-DA-SILVA-LOPES, V. L. et al. Syndromic Oral Clefts: Challenges of Genetic Assessment in Brazil and Suggestions to Improve Health Policies. **Public Health Genomics**, v. 22, n. 1-2, p. 69-76, 1 Sep. 2019. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/501973>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 33 MONLLEÓ, I. L. et al. Fisuras orofaciales no Sistema Único de Saúde – Alagoas: Definición de modelo para referência e contrarreferência em genética. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 28, 2017. Disponible en: <http://www.escs.edu.br/revistaccs/index.php/comunicacaoemcienciasdasaudade/article/view/110>. Consultado en: 24 feb. 2021.

GLOSARIO

Síndrome: patrón de anomalías congénitas determinado por una causa común

Asesoramiento genético: proceso de comunicación de aspectos diagnósticos, etiológicos, terapéuticos y riesgo de recurrencia de patologías genéticas.

Síndrome de delección 22q11.2: síndrome causado por la delección de la región del cromosoma 22q11.2 que conduce a paladar hendido, cardiopatía, fascies típicas, inmunodeficiencia y retraso en el desarrollo

6

ANOMALÍAS GENITALES Y DESÓRDENES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

RESUMEN

OBJETIVO

Abordar temas sobre desordenes de diferenciación sexual (DDS) e hipospadias, describiendo sus definiciones, factores de riesgo y epidemiología.

MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura, mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), direcciones en línea, informes y documentos oficiales.

RESULTADOS

Los genitales atípicos/indiferenciados son parte de un gran grupo de anomalías genitales en las que el sexo fenotípico no puede definirse clínicamente. La búsqueda de la mejor designación de sexo depende de la investigación genética, en el que el cariotipo es la referencia inicial y no definitiva para la investigación, y hormonal, evaluando los ejes gonadal y suprarrenal, cubriendo etiología y pronóstico para la pubertad y la fertilidad. El manejo quirúrgico posterior al diagnóstico considera la decisión de la familia, la valoración del desarrollo corporal y emocional del paciente y su potencial fértil, evaluando el mejor momento para la intervención. Además, los padres deben contar con apoyo psicológico durante el proceso, aclarando dudas y expectativas, siendo apoyados por un equipo de atención durante la definición del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Los trastornos de la diferenciación sexual deben ser debidamente identificados, registrados y controlados en un hospital de tercer nivel por un equipo multidisciplinario desde el nacimiento hasta después del tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas. Hipospadias. Género indeterminado. Trastorno de la diferenciación sexual. Sistemas de Información. Vigilancia de la salud pública.

INTRODUCCIÓN

Los defectos de los genitales externos se clasifican como malformaciones mayores (alteración estructural en un órgano o parte del cuerpo de tal magnitud que implica una solución terapéutica quirúrgica) y presuponen alteraciones de los genitales internos. La observación de tales defectos no pasa desapercibida en la mayoría de los casos, lo que permite realizar un correcto registro de esta AC. Dada la variabilidad fenotípica de los defectos genitales externos y la complejidad de su etiología, describiremos brevemente las causas más comunes, las consecuencias clínicas y terapéuticas, así como la importancia del cuidado por un equipo multidisciplinario de estos niños y sus familias. La descripción adecuada de la anomalía observada se sugerirá en los temas.

La mayoría de los defectos genitales discutidos en esta revisión incluyen, en su etiología, los que resultan de los trastornos de la diferenciación sexual (DDS). En esta revisión también se discutirán las hipospadias, debido a su alta prevalencia y su proximidad al DDS. No se incluirán en este texto las anomalías definidas como secuelas malformativas: extrofia vesical con epispadía, cloaca persistente o defectos septorrectales.

Un genital atípico o indeterminado es aquel en el que el sexo fenotípico de recién nacidos, lactantes, adolescentes e incluso adultos no puede definirse clínicamente. El uso del término “genitales ambiguos” tiende a abandonarse debido a su impacto psicológico negativo en estas familias. Los DDS engloban varias enfermedades que ocurren por diversos mecanismos fisiopatológicos, sin embargo, la presentación atípica de los genitales de los recién nacidos es un hallazgo en la mayoría de estos pacientes. Estas condiciones presentan falla de información genética, basada en genes y cromosomas, de diferenciación gonadal, que culmina en la expresión fenotípica de las estructuras.¹

Estos trastornos se han descrito en el pasado como hermafroditismo y luego como intersexuales.^{2,3} Sin embargo, en 2006, con la publicación del consenso de Chicago, se decidió cambiar este nombre por algo menos estigmatizante y con un concepto más amplio, por lo que surgió el término DDS.³ Además, con esta nueva nomenclatura, los cuadros etiológicos se dividieron en grandes grupos (Cuadro 1), según el cariotipo, designándose de la siguiente manera: DDS 46, XX; DDS 46, XY y DDS ovotesticular, DDS 46, XX testicular, DDS 46, XY con disgenesia gonadal completa.³

Cuadro 1 – Cambio en el uso de los términos de trastornos intersexuales por DDS, adaptado de Consensus Statement on Management of Intersex Disorders³

| NUEVO TÉRMINO | TÉRMINO ANTIGUO |
|------------------------------------|--|
| 46, XY DDS | Pseudohermafroditismo masculino; paciente XY no virilizado, no masculinización del paciente XY |
| 46, XX DDS | Pseudohermafroditismo femenino, paciente XX supervirilizado, masculinización de paciente XX |
| DDS ovotesticular | Hermafroditismo verdadero |
| 46, XX DDS testicular | Hombre XX o XX sexo inverso |
| 46, XY disgenesia gonadal completa | XY sexo inverso |

Fuente: Adaptado de Lee *et al.*

DDS: desordens do desenvolvimento sexual.

En 2016 se publicó una revisión del consenso, ratificando la nomenclatura establecida en 2006.⁴ Este documento también reforzó la importancia y la necesidad de que la investigación y gestión de los marcos de los DDS sea realizada por un equipo multiprofesional experimentado en un gran centro regional, ya que puede reunir mejores recursos (tanto humanos como tecnológicos) para la gestión y, cuando sea necesario, para la investigación.³⁻⁵

El equipo está compuesto preferentemente por un médico genetista, endocrinólogo, pediatra/neonatólogo, cirujano/urólogo pediatra, ginecólogo, radiólogo, patólogo, psicólogo o psiquiatra, trabajador social, enfermero y profesional de la bioética. Este equipo se puede organizar de forma multidisciplinar, interdisciplinar o transdisciplinar. Además de estos, los padres/tutores tienen un papel fundamental en la toma de decisiones, y para ello es muy importante su instrumentalización por parte del equipo multidisciplinario.⁴

Al agrupar enfermedades raras y complejas, requieren su atención en un hospital de tercer nivel donde hay un equipo multidisciplinario experimentado. Este servicio se llevará a cabo no solo durante la investigación diagnóstica y el tratamiento, sino también durante el seguimiento longitudinal de estos pacientes.^{3,4,6}

Al nacer, la ocurrencia de una anomalía genital es de hasta 1:300 nacidos vivos, pero si consideramos una malformación que se considera una indiferenciación genital, la prevalencia cambia a 1:4500 nacidos vivos.¹

Las hipospadias es una abertura anómala de la uretra (meato uretral) en la superficie ventral del pene, con o sin acortamiento ventral (llamado de *chordée*). Esto puede aparecer como una anomalía aislada, o en asociación con criotorquidia y restos müllerianos, en los síndromes de Robinow, Smith-Lemli Opitz y WAGR.⁷

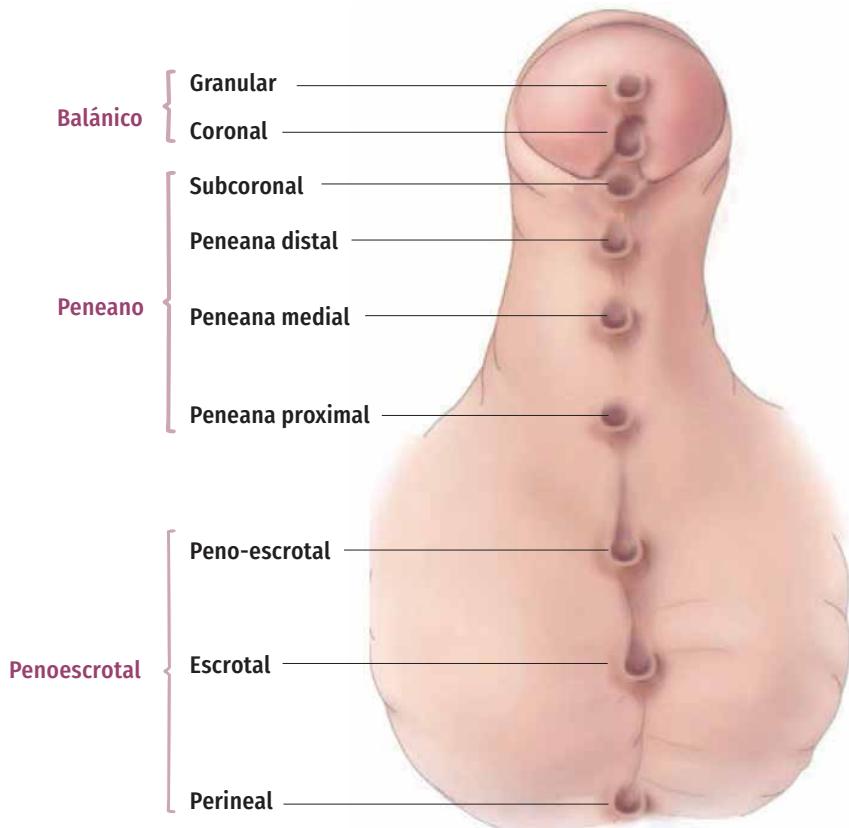
Las hipospadias son una de las formas masculinas más comunes de anomalías genitales. Las formas más leves son las distales, debajo de la punta del glande. Los casos más graves llamados proximales, por otro lado, se localizan cerca del perineo.⁸ A pesar de no tener una causa conocida, se pueden identificar algunos factores de riesgo, tales como: genéticos, hormonales, enzimáticos, androgénicos y ambientales. Se ha informado de una asociación familiar de hasta el 25%. Y actualmente se discute si la mayor prevalencia de esta anomalía, en Europa y en EE. UU., tendría como factores de apoyo una asociación con la edad materna, la dieta vegetariana de la embarazada y la residencia en grandes centros urbanos.⁷⁻⁹

En un estudio publicado en 2019, en São Paulo/Brasil, la prevalencia de hipospadias fue de 0,7/1.000 nacidos vivos. Las ubicaciones del meato uretral, en este estudio, fueron 64,5% distales, 13,4% mediales y 22,1% proximales.¹⁰ La prevalencia de hipospadias en diferentes continentes en 2012 fue de 7,14/10.000 NV en América Latina, 24,47/10.000 NV en Canadá-Alberta y 35,27/10.000 NV en Italia/Lombardía.¹¹

EXAMEN FÍSICO

En casos de hipospadias, localice el meato uretral y, si es posible, observe un episodio de diuresis. La nomenclatura completa de hipospadias depende de dónde se localice el meato uretral (Figura 1). Cuanto más cerca del escroto esté la abertura de la uretra, más difícil será para los pacientes dirigir el chorro de orina. A través de la palpación, localice los testículos en la región escrotal o inguinal. Cuando no sea posible localizar los testículos por palpación, se puede utilizar un transiluminador en el escroto. Busque la curvatura peneana, con exceso de piel en la parte dorsal y falta de piel en la parte ventral. Cuando hay acortamiento ventral con la consiguiente curvatura ventral del pene, esto se denomina de *Chordee*.⁷

Figura 1 – Nomenclatura da hipospádia conforme localização da abertura da uretra



Fuente: Adaptado de CDC (<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/photo-atlas/gen.html>).

Existe una asociación importante entre hipospadias y DDS. En estudios que evaluaron el diagnóstico diferencial de anomalías genitales, pacientes en los que coexistieron criotorquidia e hipospadias, la incidencia de DDS alcanzó el 27%. Si la gónada no es palpable en el examen clínico, el riesgo de una condición intersexual se triplica. Asimismo, cuanto más posterior sea la posición del meato (mayor grado de hipospadias), mayor será la probabilidad de DDS.¹²

En el examen físico de las hipospadias es necesario medir la longitud del pene, desde el pubis hasta la parte superior del glande, que debe ser proporcional a la esperada para la edad gestacional al nacer. Si el paciente tiene una medida diferente a la esperada para la edad gestacional, es decir, hasta 2,5 desviaciones estándar, no podemos descartar la posibilidad de DDS. Para los recién nacidos a término, esta medida mínima es de 2,5 cm. Esta y otras medidas esperadas se describen en la Tabla 1.¹²

Tabla 1 – Tamaño del pene (en centímetros) para diferentes edades

| EDAD | PROMEDIO ± DESVIACIÓN-ESTÁNDAR | PROMEDIO - 2,5 DESVIACIONES-ESTÁNDAR |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| RN – 30 sem | 2,5 ± 0,4 | 1,5 |
| 34 sem | 3,0 ± 0,4 | 2,0 |
| RN a término | 3,5 ± 0,4 | 2,5 |
| 0-5 meses | 3,9 ± 0,8 | 1,9 |

Fuente: Adaptado de Damiani.¹²

Los tipos anatómicos que no se ajustan a las descripciones anteriores deben ser evaluados urgentemente por un genetista, cirujano, endocrinólogo pediatra y psicólogo para detectar sospecha de DDS. La pronta identificación, así como una adecuada descripción, de unos genitales indiferenciados es el punto de partida indispensable para un adecuado manejo de un caso de DDS. Según lo definido por el consenso de 2006, las siguientes tablas se clasifican como genitales indiferenciados:^{3,4}

- ▶ Indiferenciación genital evidente.
- ▶ Genitales femeninos con agrandamiento del clítoris, fusión labial posterior o masa inguinal/ labial.
- ▶ Aparentemente, genitales masculinos con criptorquidia bilateral, hipospadias perineal aislado o hipospadias leve con criptorquidia.

En la descripción del examen físico de un genital indiferenciado recién diagnosticado, es extremadamente necesario evitar el uso de nomenclatura que podría inducir una designación de sexo. Para ello, se utilizan nombres que hacen referencia a estructuras embriológicas, de la siguiente manera: falo (para el clítoris o pene correspondiente), cuya medida en centímetros debe describirse conjuntamente; protuberancias labioescrotales (para las correspondientes a los labios mayores o al escroto), cuyo grado de fusión debe describirse (ausente, parcial, total), así como su aspecto (rugosidad) y pigmentación. Además, es importante describir la posición del meato uretral (perineal, escrotal, penoescrotal, en la punta del falo), así como si existe o no la presencia de gónadas palpables (y su ubicación: ausente, inguinal, labioescrotal).³

Es importante resaltar que también existen escalas que facilitan la descripción de genitales indiferenciados.¹³

INVESTIGACIÓN GENÉTICA

El avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares en relación con la delicada determinación del equilibrio/diferenciación sexual ha establecido un nuevo nivel, en el que solo la presencia de los cromosomas sexuales XX y XY no es un atributo definitivo en la asignación del sexo al recién nacido, aunque el uso del cariotipo sigue siendo la referencia inicial para iniciar la investigación de un bebé con genitales indeterminados. El cariotipo en sangre periférica, con patrón de bandas G es actualmente la mejor elección.^{1,14}

Disponible en nuestro entorno, hay una serie de herramientas de biología molecular que ayudan en esta investigación. La solicitud de extracción de ADN (ácido desoxirribonucleico) para la investigación de algunos genes es una realidad presente en los centros de referencia en Brasil (algunos atendidos por el Sistema Único de Salud - SUS).¹⁵

La búsqueda de *SRY*, *SOX9*, *WNT1* y se pueden obtener otros genes a partir de paneles de análisis que cubren la mayoría de las alteraciones responsables de las DDS. El uso de FISH (Hibridación *in situ* por Fluorescencia) es limitado, ya que requiere una hipótesis diagnóstica específica, por ejemplo, buscar líneas X o Y en sospecha de mosaicismo. El método llamado MLPA (Amplificación de Múltiples Sondas Dependientes de Enlaces) es un método poco utilizado en la rutina, pero se puede utilizar en paneles específicos para genes de DDS: *NR0B1*, *SOX9* y *NR5A1*.¹⁵

El análisis cromosómico por microarrays (*array-CGH*; *GH*) es útil si se solicita e interpreta correctamente. Sugerimos solicitar el apoyo de un médico genetista. Se utilizan para evaluar microdelecciones y microduplicaciones cuyos tamaños no se detectan en un cariotipo GTG, tienen el inconveniente de no detectar reordenamientos balanceados.¹⁵

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) ya forma parte de muchas rutinas en varias especialidades. En la evaluación diagnóstica de DDS, ella sirve para identificar la presencia de *SRY*, incluso en DDS 46, XX, permite encontrar los casos atípicos en DDS 45, X/46, XX.¹⁵

La secuenciación de próxima generación (NGS), la secuenciación, los paneles (genes para DDS), la secuenciación del exoma o del genoma son herramientas excelentes si se solicitan y se interpretan adecuadamente.^{14,15}

INVESTIGACIÓN HORMONAL

La evaluación hormonal es una de las bases para la investigación etiológica, además de proporcionar información importante sobre el pronóstico de la pubertad espontánea y la fertilidad. La elección de qué eje endocrinológico se evaluará principalmente (eje gonadal o eje suprarrenal) está guiada por la presencia o ausencia de gónadas palpables en la exploración física. En el caso de genitales indiferenciados sin gónadas palpables, la prioridad es investigar el eje suprarrenal para descartar hiperplasia suprarrenal congénita (HAC), especialmente las formas clásicas de deficiencia de 21-hidroxilasa.⁴ Esta es la forma más prevalente de DDS en personas con cariotipos 46, XX y su forma clásica de pérdida de sal es una condición potencialmente mortal.⁵

Por tanto, a partir del 3er día de vida se deben realizar dosis especialmente de 17-OH-progesterona, androstenediona, electrolitos (sodio y potasio), ACTH y renina.⁵ Esta evaluación suprarrenal puede ampliarse si se sospechan formas más raras de HAC, como: deficiencia de 11-β-hidroxilasa, 3-β-hidroxiesteroid deshidrogenasa tipos II, deficiencia de 17-α-hidroxilasa/17,20-liasa (esta última es la segunda forma más prevalente de HAC en Brasil). Teniendo en cuenta que algunas de estas formas raras pueden manifestarse como genitales indiferenciados en individuos 46, XX y 46, XY.⁵

Por otro lado, cuando hay una gónada palpable, esto habla más a favor de DDS 46, XY o DDS con alteración en los cromosomas sexuales. Por tanto, se debe iniciar la evaluación del eje gonadal, con dosis principalmente de FSH, LH, testosterona total, dihidrotestosterona (DHT) y androstenediona. Sin embargo, estas dosis requieren una particularidad para que su resultado sea confiable: deben ser recolectadas en el período de minipubertad. Este período, que alcanza su punto máximo entre los días 30 y 90 de vida, es un momento en el que el eje de las gonadotropinas se activa fisiológicamente.^{16,17} La minipubertad es una ventana de oportunidad no solo para una evaluación de laboratorio adecuada, sino también un pronóstico para la pubertad en sí. Después de este período, el eje de las gonadotropinas se vuelve inactivo y la evaluación de la producción de esteroides sexuales gonadales (especialmente testosterona y DHT) solo es posible después de una prueba de estimulación con HCG recombinante o indirectamente, a través de la dosificación de otras hormonas gonadales, cuya producción es activa en la infancia, como la hormona antimülleriana (AMH) y/o la inhibina B.^{5,6} Estos son buenos marcadores de la función gonadal, pero no están disponibles en todos los centros de América Latina.

Además, es importante enfatizar que tanto DDS cromosómico 46, XY como DDS pueden presentarse sin gónadas palpables, así como formas raras de HAC (pero no deficiencia de 21-hidroxilasa) pueden presentarse con gónadas palpables. Sin embargo, son presentaciones menos comunes y debemos clasificar la valoración hormonal como se describe anteriormente y luego, según el caso, buscar las formas más raras.

Todos los pacientes con hipospadias, incluso aislados, deben someterse a una cistouretrografía miccional y una ecografía del tracto urinario. El reflujo vesicoureteral puede estar presente en alrededor del 10% de los casos, lo que aumenta el riesgo de infección del tracto urinario y sus consecuencias.⁷

CIRUGÍA

En cuanto al manejo quirúrgico de estos pacientes, cabe destacar algunos aspectos importantes, siendo los padres/responsables conscientes de los riesgos y beneficios de los procedimientos indicados para la adecuación genital. La opción de aplazamiento de la cirugía debe ser ofrecida a la familia, ya que hay corrientes que actualmente apoyan este abordaje. Sin embargo, la mayoría de la evidencia científica aún apunta a la corrección genital en el primer año de vida como la mejor opción.^{6,18} La mayoría de los expertos creen que las complicaciones ocurren en menor número en esta etapa. Además, el desarrollo de la imagen emocional, cognitiva y corporal puede verse afectado si se retrasa la cirugía. Es de destacar que se deben evitar las cirugías irreversibles durante este período. Se debe considerar un potencial de fertilidad para la toma de decisiones. Hay varias técnicas a utilizar, que se pueden elegir según cada caso.^{6,18}

Al optar por la genitoplastia feminizante, están indicados los procedimientos combinados, luego adaptando el aspecto externo, así como separando el seno urogenital cuando está presente. Por tanto, se realizan al mismo tiempo clitoroplastia, vaginoplastia, uretroplastia y vulvoplastia.^{6,18} Cuando la paciente no tiene mama urogenital y necesitará una neovagina, optamos por realizar la corrección de los genitales externos (clitoroplastia y vulvoplastia), dejando la construcción de la vagina hasta después de la pubertad.^{6,18}

Por otro lado, en pacientes cuyo sexo de crianza es masculino, los objetivos de corrección son un pene recto, con el meato uretral más cercano a la punta del glande, con ángulos penopúbicos y escrotales adecuados y la fijación de los testículos cuando esté indicado.^{6,18}

En cuanto al manejo de las gónadas, no hubo cambios importantes. En presencia de material genético del cromosoma Y en el cariotipo, la gonadectomía es muy importante en los casos de gónadas o tiras disgenéticas. En pacientes con total insensibilidad a los andrógenos, la recomendación actual es la preservación gonadal para la inducción espontánea de la pubertad. Es muy importante mantener un estrecho seguimiento de estos pacientes. En pacientes con DDS ovotesticular, cuando sea posible, se puede realizar una gonadectomía parcial, conservando la porción congruente con el sexo de la creación.^{4,6} Y, para los pacientes con hipospadias aislado, el procedimiento es de corrección quirúrgica, entre los 6 y los 12 meses de vida.^{6,18}

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Como ocurre con cualquier tipo de malformación, el diagnóstico de DDS puede causar una angustia considerable en la familia del paciente, especialmente durante el período de investigación etiológica. Diferentes sentimientos pueden ser vividos por la pareja/familia, surgiendo, en este contexto, cuestiones sociales y culturales que pueden dificultar aún más la elaboración de conflictos relacionados con esta condición.¹⁹

Es evidente que, ante la falta de información completa para los pacientes y sus familiares, estos individuos presentan mayor dificultad para afrontar los procesos de diagnóstico y tratamiento.⁴ Proporcionar a los padres información clara desde el principio es fundamental. Cuando el bebé nace en un centro de salud cuyo equipo no está lo suficientemente preparado para iniciar la investigación etiológica, este equipo debe ser permitir la opinión de los padres, acogerlos y concientizarlos de la situación de incertidumbre sobre el sexo del bebé y evitar informaciones que no estén basado en evidencia establecida y actualizada en DDS. Este equipo debe ser responsable de no dar falsas expectativas o sugerir que el niño “parece” ser hombre o mujer, o incluso que tienen dos sexos. En estas situaciones, lo ideal es que tengan una conversación franca con los miembros de la familia y digan que aún no tienen respuestas precisas sobre la etiología del DDS, pero que esta investigación se llevará a cabo en un centro de referencia que tendrá qué ofrecer en cuanto a definición y tratamiento. Si no hay psicólogo en este centro, el equipo involucrado en el parto y primeros cuidados debe brindar un apoyo continuo a los padres, tranquilizándolos y ayudándolos a lidiar con la incertidumbre del momento y la necesidad de tiempo que requiere la investigación.^{19,20}

Durante el período en el que el bebé está siendo investigado y que permanece sin una definición de identidad sexual y sin registro civil, los padres presentan un sufrimiento significativo. Están confundidos por la presión de la familia extendida y los amigos sobre el sexo del niño, sin saber cómo dar la noticia. En estos casos, tanto la opción de ocultar los hechos y mentir, como la opción de compartir la verdad se ven como negativas. Cuando ocultan los hechos, a largo plazo, pueden darle al niño la sensación de que su condición es algo de lo que avergonzarse. Difundir la noticia a otros miembros de la familia y amigos cercanos, por otro lado, puede promover el estigma del niño. El entorno social, que también depende de la cultura predominante, a menudo tiene dificultades para tolerar condiciones "raras". La falta de conocimiento sobre el fenómeno del DDS, a su vez, provoca reacciones de prejuicio en el público lego contra el niño y la familia.²⁰

Cuando el asesoramiento psicológico para los padres se equipara con la investigación etiológica del DDS, el papel del psicólogo es evaluar sus expectativas previas, no solo en relación con el sexo, sino también con el grado de idealización que existe en la imaginación de la pareja. También debe comprobar si existe un cuadro psicopatológico previo de alguno de los padres, que pueda derivar en una desorganización psicológica ante este evento adverso. Es tarea de este profesional incentivar a los padres a acceder a información basada en evidencias, buscando que conozcan la condición clínica de su bebé, las pruebas que se deben realizar y qué aporta cada una de estas pruebas con información para establecer el diagnóstico.²¹

Las dudas y fantasías de los padres son normales, especialmente en el período inicial. Se destaca la relación entre la enfermedad y la orientación sexual de sus hijos en la edad adulta, o incluso si será posible una futura identidad de género congruente con el sexo designado. Los padres pueden quedar impactados por el diagnóstico y el cuestionamiento del género del bebé, asociado en gran parte a incertidumbres en el desarrollo de sus hijos y esto, de alguna manera, incluye el desarrollo psicossexual de sus hijos. Tales preocupaciones están relacionadas con la experiencia social de los propios padres y la necesidad de clasificar a sus hijos en categorías de género masculino-femenino.¹⁸

Otro anhelo relevante está relacionado con la fertilidad de los hijos en el futuro. El estudio discutió el potencial de fertilidad en culturas o comunidades en espera de procreación. En estos casos, las personas infériles son menos valoradas como cónyuges, lo que genera ansiedad en los padres en determinadas culturas.²²

El hecho de que esta investigación la lleve a cabo el equipo multidisciplinario que trabaja con los casos es un tema que abordar en la atención psicológica, ya que los padres deberán convivir con diferentes médicos, de muchas especialidades, durante un intervalo de unos 20 días, que es el tiempo promedio que se lleva a cabo la investigación. Para los padres, es importante que cuenten con un médico de referencia en el equipo, quien se encargará de centralizar la información correcta que se pueda compartir con ellos mientras se lleva a cabo el proceso de investigación etiológica. Se espera que los psicólogos establezcan un vínculo de comunicación entre padres-familia-equipo, mediando ansiedades y expectativas, ayudando a esclarecer la situación clínica que surge de los médicos.²³

En este primer momento, en la fase de investigación etiológica, los padres lidian con el miedo a lo desconocido, con el duelo por el bebé que previamente estaba idealizado y que no se constituyó, y con la culpa derivada de haber generado un niño con una malformación. Se necesita una intervención psicológica para abordar estos problemas y ayudar a los padres a prepararse para la asignación de sexo que se espera que reciba el niño, con el plan de tratamiento y, en consecuencia, con el sexo de crianza.²³

En términos psicológicos y emocionales, se sabe que una mejor adaptación al sexo designado indica menor presencia de conflicto con la anatomía genital y presupone un desarrollo de la identidad de género en consonancia con ella. El papel de los padres en esta construcción es fundamental, pues son los responsables de las primeras relaciones del niño con el mundo exterior, proyectando sus referentes sobre su identidad sexual y sus “fundamentos” en la construcción de la identidad de género.²³

Tras conocer la etiología del DDS, se debe realizar una reunión del equipo multidisciplinario que evaluó el caso con los padres del RN, en la que se discuta el diagnóstico, su pronóstico y la asociación de ambos con la definición de identidad sexual. En esa misma reunión, el equipo debe presentar a los padres un plan de tratamiento, que generalmente incluye terapia hormonal y cirugía.^{23,24}

Es importante que los padres tengan espacio para plantear sus dudas y ansiedades, las cuales deben ser discutidas con los profesionales del equipo, así como que puedan participar en las decisiones en base a la información brindada por el equipo. La cirugía de corrección genital antes del primer año de vida es un tema controvertido y muy discutido por los centros de referencia que atienden a esta población. Sin embargo, la defensa de la atribución sexual al nacer aún prevalece entre la comunidad científica, complementada con intervenciones quirúrgicas tempranas y educación acorde con el sexo designado. Este proceso ayuda a las familias y a los propios pacientes en la construcción de sus problemas psicosociales.^{23,24}

Para el psicólogo que trabaja con estos pacientes, es fundamental entender que el DDS, como un gran grupo de anomalías genitales de diversas etiologías, debe ser visto como condiciones clínicas. De existir esta percepción, la ayuda a los padres, en un primer momento, y a los pacientes, posteriormente, será promover una mayor naturalización del proceso de tratamiento, apuntando a una adecuada adherencia y mejor calidad de vida a lo largo del desarrollo de estos individuos.²⁵

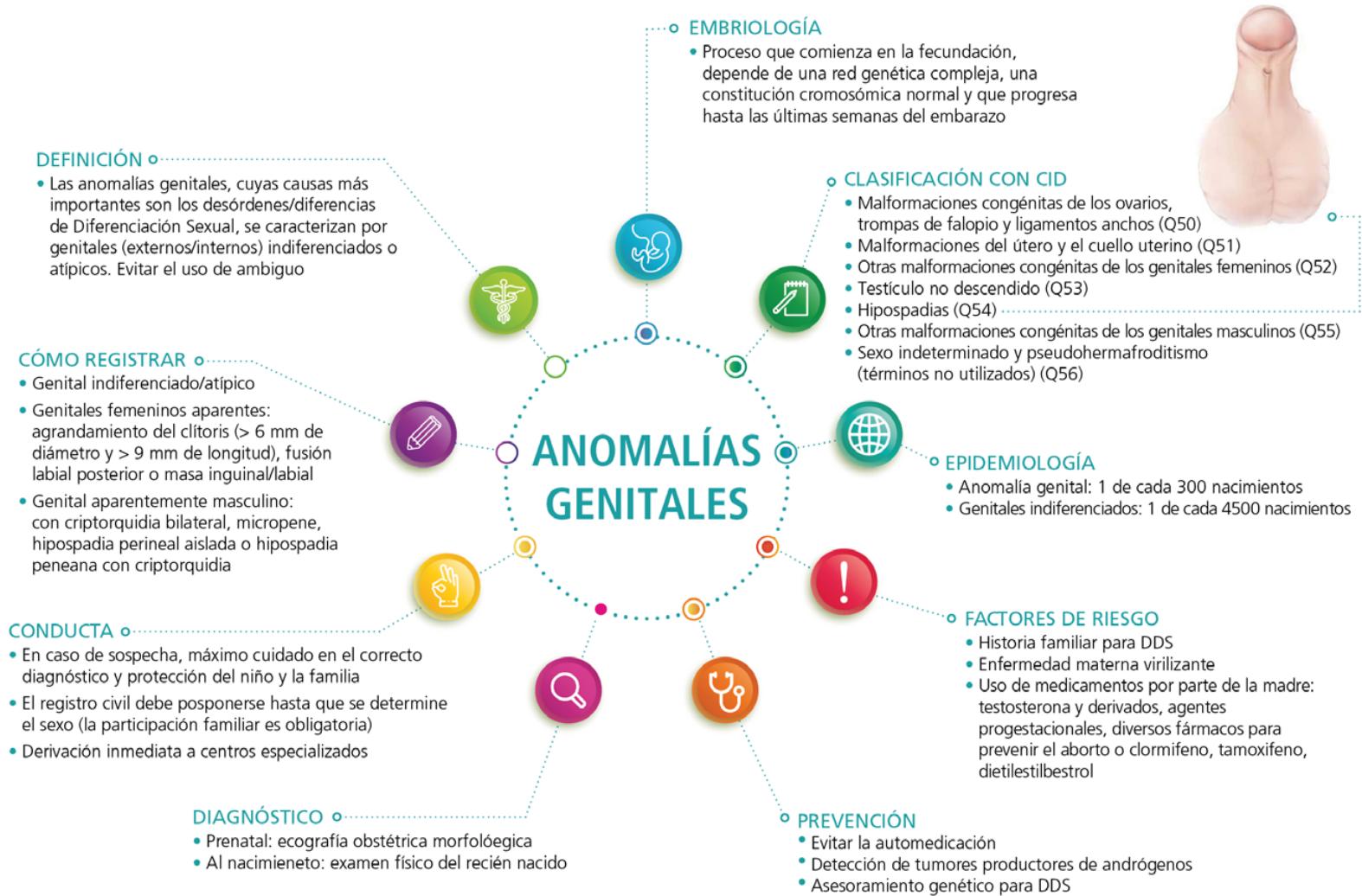
¿CÓMO REGISTRAR Y NOTIFICAR?

Las anomalías genitales, así como otras anomalías congénitas identificadas al nacer, deben registrarse en la Declaración de Nacido Vivo (DNV), completando los campos 6 y 41. En el paso de codificación, las hipospadias deben registrarse con el código CIE-10:Q54, mientras que los DDS con CIE-10:Q56. Se debe prestar especial atención a la cumplimentación de la variable "Sexo" (campo 3) de la DNV, ya que la alternativa "Ignorado" solo se debe marcar en casos de DDS.²⁵

PARA RECORDAR

- ▶ Los desórdenes de la diferenciación sexual (DDS) deben ser debidamente identificados, registrados y controlados en un hospital de tercer nivel por un equipo multidisciplinario desde el nacimiento hasta después del tratamiento.
- ▶ Las siguientes tablas se clasifican como genitales externos indiferenciados:
 - Indiferenciación genital evidente.
 - Aparecen genitales femeninos con falo agrandado, fusión de protuberancias labioescrotales o masa en la región inguinal/protuberancias labioescrotales.
 - Genitales aparentemente masculinos con gónadas bilaterales no palpables, meato uretral/seno urogenital perineal aislado o meato uretral no tópico con gónadas no palpables.

INFOGRAFÍA



Fuente: Los autores. Infografía/imagenes – WHO/CDC/ICBD. Design original Emphasis Design, Anomalías Congénitas/Vigilancia RS, adaptado SVS.

REFERENCIAS

- 1 ONO, M.; HARLEY, V. R. Disorders of sex development: New genes, new concepts *Nat. Rev. Endocrinol.* v. 9, p. 79-91, 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23296159/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 2 WILKINS, L. Hermaphroditism: classification, diagnosis and treatment. *Trans. Southeast. Sect. Am. Urol. Assoc.*, 19 th Meeting, p. 115-116, 1955.
- 3 LEE, P.A. et al. Consensus statement on management of intersex disorders. In: *Pediatrics*, v. 118, n. 2, p. e488-500, Aug. 2006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882788/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 4 LEE, P. A. et al. Global disorders of sex development update since 2006: Perceptions, approach and care. *Horm. Res. Paediatr.*, v. 85, n. 3, p. 158-180, 1 Apr. 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820577/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 5 AHMED, S. F. et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clinical Endocrinology*, v. 84, p. 771-788, 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26270788/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 6 HEMESATH, T. P. et al. Controversies on timing of sex assignment and surgery in individuals with disorders of sex development: a perspective. *Front. Pediatr.*, v. 6, Jan. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30687685/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 7 CAMPOS JÚNIOR, D.; BURNS, D. A.; LOPEZ, F. A. (org.). **Tratado de Pediatria**: Sociedade Brasileira de Pediatria. 3. ed. Barueri, SP: Manole, 2014.
- 8 RITTLER, M.; CASTILLA, E. E. Endocrine disruptors and congenital anomalies. *Cadernos de saúde pública*, v. 18, p. 421-428, 2002. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2002000200006&lng=en&nrm=iso&tlang=en. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 9 RIGNELL-HYDBOM, A. et al. A Nested Case-Control Study of Intrauterine Exposure to Persistent Organochlorine Pollutants and the Risk of Hypospadias. *PLoS One*, v. 7, n. 9, 27 Sep. 2012. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23028613/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 10 CONRADO, M. A. V. et al. Perfil epidemiológico da hipospádia na região Bragantina do estado de São Paulo, *Brasil. Med.*, Ribeirao Preto, v. 52, n. 3, p. 171-177, 7 nov. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v52i3.p171-177>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 11 FELDKAMP, M. L. **International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) Anual Report**. 2014. Disponible en: www.icbdsr.org. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 12 DAMIANI, D. et al. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, v. 45, n. 1, p. 37-47, feb. 2001. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000100007&lng=en&nrm=iso&tlang=pt. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 13 VAN DER STRAATEN, S. et al. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 105, n. 3, 8 Jan. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665438/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 14 MACIEL-GUERRA, A. T. Avaliação Citogenética e Citogenômica. In: MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA JÚNIOR, G. (org.). **Menino Ou Menina?**: os disturbios da diferenciação do sexo. 3. ed. Curitiba: Appris, 2019. v. 2, cap. 6.3, p. 33-48.
- 15 MELLO, M. P. Avaliação Molecular. In: MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA JÚNIOR, G. (org.). **Menino Ou Menina?**: os disturbios da diferenciação do sexo. 3. ed. Curitiba: Appris, 2019. p. 49-67.
- 16 REY, R. A. Mini-puberty and true puberty: Differences in testicular function. *Ann. Endocrinol.*, Paris, v. 75, n. 2, p. 58-63, 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24793991/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 17 LANCIOTTI, L. et al. Up-to-date review about minipuberty and overview on hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation in fetal and neonatal life. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, p. 410, 2018. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6070773/](https://pmc/articles/PMC6070773/). Consultado en: 24 feb. 2021.
- 18 MIRANDA, M. L.; BUSTORFF-SILVA, J. M. Correção cirúrgica durante a infância. In: MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA JÚNIOR, G. (org.). **Menino Ou Menina?**: os disturbios da diferenciação do sexo. 3. ed. Curitiba: Appris, 2019. p. 133-144.
- 19 HARTMANN, J. B.; SANTOS, K. R.; ANTONIASSI, R. P. N. Ele ou ela? quando é necessário conceber, ressignificar e renascer no imaginário dos pais - intervenções psicológicas. *Rev. SBPH*, v. 13, n. 2, p. 192-209, 2010.
- 20 PASSOS, E. P. et al. (org.). **Rotinas em Ginecologia**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- 21 SANDBERG, D.; GARDNER, M.; COHEN-KETTENIS, P. Psychological aspects of the treatment of patients with Disorders of Sex Development. *Semin. Reprod. Med.*, v. 30, n. 5, p. 443-452, 2012. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044882/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 22 DESSENS, A. et al. Understanding the needs of professionals who provide psychosocial care for children and adults with disorders of sex development. *BMJ Paediatr. Open.*, v. 1, n. 1, p. e000132, 1 Dec. 2017. Disponible en: <http://bmjpaedopen.bmjjournals.org/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 23 HEMESATH, T. P. Disorders of sex development: Parental representations of gender identity construction. *Psicol. Reflex. e Crit.*, v. 26, n. 3, p. 583-590, 2013. Disponible en: www.scielo.br/prc. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 24 FREDA, M. F. et al. Suspended Sorrow: The Crisis in Understanding the Diagnosis for the Mothers of Children with A Disorder of Sex Development. *Int. J. Sex. Heal.*, v. 27, n. 2, p. 186-198, 3 Apr. 2015. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19317611.2014.957793>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 25 BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo**. Brasília, DF: MS, 2011.

7

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LOS MIEMBROS

RESUMEN

OBJETIVO

Abordar temas de anomalías congénitas de las extremidades, en particular defectos de reducción de los miembros (DRM), pie zambo (talipes equinovarus), artrogrípesis y polidactilia.

MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura, mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), direcciones en línea, informes y documentos oficiales.

RESULTADOS

Los DRM se definen como la ausencia de una extremidad completa, o la ausencia y/o hipoplasia de partes de una extremidad, que puede incluir la participación de los huesos largos, metacarpianos, metatarsianos y falanges. Las extremidades tienen un desarrollo embrionario complejo con un período prolongado de morfogénesis y exposición a la pared uterina mayor que la del cuerpo. Estas características hacen que las extremidades sean más susceptibles a malformaciones, deformaciones, roturas u otras variaciones morfológicas. Las tasas de prevalencia de estos defectos varían enormemente, tanto entre países como entre subtipos de defectos, pero en promedio es de 6-8/10.000 nacimientos. El registro adecuado de los defectos de las extremidades debe discriminar las características del hallazgo en la exploración física, de acuerdo con las definiciones y clasificaciones anteriores, especificando el tipo de anomalía congénita, en qué extremidades están presentes, si es simétrica o asimétrica, si es aislada o si asociado con otras anomalías congénitas.

CONCLUSIÓN

Los defectos de las extremidades pueden afectar significativamente la capacidad funcional y la calidad de vida de las personas afectadas. En este sentido, son condiciones de gran relevancia en el contexto de la salud pública y se debe priorizar su notificación.

PALABRAS CLAVE

Deformidades congénitas de las extremidades. Deformidades congénitas del pie. Polidactilia. Artrogrípesis. Sistemas de Información. Vigilancia de la salud pública.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas de las extremidades se caracterizan por la ausencia o hipoplasia grave de una extremidad completa o parte de ella. Las extremidades tienen un desarrollo embrionario complejo con un período prolongado de morfogénesis y exposición a la pared uterina mayor que la del cuerpo. Estas características hacen que las extremidades sean más susceptibles a malformaciones, deformaciones, roturas u otras variaciones morfológicas. Varias afecciones genéticas importantes y teratógenos (medicamentos, infecciones) afectan las extremidades de alguna manera.^{1,2}

El defecto de una extremidad suele formar parte de un síndrome mucho más complejo. Aproximadamente la mitad de los casos de defectos de las extremidades ocurren asociados con otras anomalías, lo que lleva a la necesidad de una búsqueda exhaustiva de otras anomalías en todos los sistemas corporales.^{1,3}

Se han identificado diferentes causas para las anomalías congénitas de las extremidades. Estas anomalías incluyen alteraciones genéticas, exposiciones ambientales relacionadas con el uso de medicamentos como la talidomida y misoprostol, o infecciones como la causada por el virus Zika.^{2,4}

A principios de la década de 1960, en varios países hubo una epidemia de defectos congénitos graves, en particular los relacionados con las extremidades, causados por el uso de talidomida. Esta epidemia destacó el papel de los teratógenos ambientales en las anomalías congénitas y el desarrollo de las extremidades.⁵ La venta de talidomida fue prohibida en todo el mundo, pero el uso de este fármaco todavía se utiliza para el tratamiento del eritema nudoso leproso y otras enfermedades en países como Brasil. Sin embargo, el uso de talidomida está sujeto a la definición de protocolos clínicos y guías terapéuticas con criterios de control de prescripción y dispensación aprobados por las autoridades federales competentes. A pesar de estas medidas, hay una nueva generación de sobrevivientes de talidomida y Brasil es el único país del mundo con tres generaciones de víctimas de talidomida, con registros hasta el año 2010. La ocurrencia de estos casos está asociada con el uso de este fármaco, particularmente en regiones con alta lepra endémica y un gran número de embarazos no planeados.⁶⁻⁸

La gravedad de las anomalías congénitas de las extremidades es muy variable y ciertos fenotipos se asocian clásicamente con etiologías particulares.⁴ En este sentido, se han realizado varios intentos para clasificar sistemáticamente las anomalías de las extremidades basado en criterios morfológicos, anatómicos y etiológicos. La mayoría de ellos incluyen discapacidades definidas por su relación con el eje central del brazo y la pierna: defectos preaxiales, defectos centrales y defectos posaxiales. El Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (Sinasc) de Brasil utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) para codificar las anomalías de las extremidades.

Este capítulo describirá el estado del arte sobre anomalías congénitas de las extremidades, particularmente defectos de reducción de miembros (DRM), pie equinovaro, artrogriposis y polidactilia.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia general de anomalías congénitas de las extremidades puede variar según las variaciones en las definiciones de casos, los criterios de inclusión/exclusión, la clasificación y las fuentes de investigación.⁹ Aunque las anomalías congénitas graves de las extremidades son raras, en muchos casos provocan una reducción de la capacidad funcional y la calidad de vida del individuo afectado.¹⁰ Este libro tendrá un capítulo específico sobre la epidemiología de las anomalías congénitas que describirá este tema con más detalle.

Con respecto a los defectos por reducción de extremidades, las tasas de prevalencia varían enormemente, tanto entre países como entre subtipos de defectos, pero en promedio es de 6-8/10.000 nacimientos.³ En Brasil, se registró una prevalencia de 1,6/10,000, siendo mayor en los estados de Pernambuco, Paraná y Río de Janeiro. En un estudio, se observó una relación entre la prevalencia de defectos de reducción de las extremidades y la dispensación de talidomida.¹¹

Pie zambo (talipes equinovaro) también tiene una prevalencia variable entre los estudios y las poblaciones, siendo mayor entre los indígenas y menor entre los asiáticos. La tasa más alta encontrada fue en los pueblos indígenas que habitan las islas polinesias (6,8/1.000 nacidos vivos)¹² y en India (4,56/1.000). En las Américas, la tasa es de 1,74/1.000.¹³

La artrogriposis forma parte de varios trastornos, lo que dificulta determinar su prevalencia. Lowry y colaboradores¹⁴ elevó el número de algunos estudios y encontró prevalencias de contracturas congénitas múltiples que van desde 0,08 a 0,30/1.000 nacimientos. No parece haber preferencia por un sexo, a excepción de las formas recesivas ligadas al cromosoma X.^{14,15} En cuanto al tipo más común de artrogriposis, la amioplasia, tuvo una prevalencia estimada de 1/10.000 nacimientos.¹⁶ El Síndrome Congénito por el virus del Zika (SCZ) contribuyó al aumento de la prevalencia de esta anomalía después de 2015 en los países donde hubo brotes de esta infección viral.

Entre los defectos de las extremidades incluidos en este capítulo, los más comunes son las polidactilias. Castilla y colaboradores¹⁷ encontraron prevalencias de polidactilia que oscilan entre 6-15/10.000 nacidos vivos, dependiendo del origen étnico de la población. Otros factores genéticos también influyen en su prevalencia, lo que lleva a variaciones en estos números según las extremidades y los dedos afectados, los subtipos de polidactilia y el sexo.

EMBRIOLOGÍA

El desarrollo de las extremidades es un proceso que comienza temprano en la embriogénesis. Este proceso es complejo, ya que involucra varias vías de señalización y regulaciones. Las señalizaciones de la formación de las extremidades comienzan alrededor del día 21 después de la fertilización (Cuadro 1).¹⁸

La yema de la extremidad tiene tres ejes principales, que son responsables de la dirección en la que se formarán las extremidades. La formación del eje distal ocurre desde el primero al quinto

dedo, mientras que el eje ventral dorsal ocurre en la dirección del dorso de la mano hacia la palma y el eje anteroposterior se orienta desde los hombros hacia los dedos.^{19,20} Además de dirigir los ejes, el patrón de desarrollo embrionario de los miembros superiores hace que se produzca la diferenciación desde las estructuras más proximales a las más distales, comenzando por la diferenciación de la parte del brazo que contiene el húmero, seguida del antebrazo con el radio y el cúbito, el puño y por último la mano.²⁰

Dentro de las seis semanas posteriores a la fertilización, las manos y los pies comienzan a verse y los brotes se contraen en puños.²¹ La formación de las manos y los pies ocurre en diferentes momentos, con las manos desarrollándose precozmente en relación con los pies. Los rayos digitales aparecen en las manos el día 41, mientras que en los pies solo serán evidentes el día 46.¹⁸ La separación de los dedos de las manos se produce a partir del día 46 en adelante y solo se producirá en los pies el día 49, estando regulada por un proceso de muerte celular programada. El día 56 se completa la separación de los dedos de las manos y los pies.^{18,20}

Para el desarrollo completo de las extremidades, es importante la formación del esqueleto, los músculos y la inervación. En la quinta semana, los procesos de se inician condificación de las extremidades, en las que se formará el esqueleto cartilaginoso, que estará completo al final de la sexta semana de gestación, alrededor del día 58.^{18,22} También en la quinta semana, los nervios periféricos comienzan a crecer en el mesénquima de la extremidad. El proceso de inervación del brote se produce a través del crecimiento de los nervios de la rama primaria ventral, que se distribuirá a través de los músculos en formación.¹⁸ Además, el proceso de angiogénesis es esencial para la formación normal de las extremidades. La formación de vasos sanguíneos sigue a la formación de yemas, comenzando el desarrollo del sistema arterial el día 33.²⁰

Para que la formación de las extremidades se produzca de forma regular es necesario un control muy preciso, debido a que depende de varios procesos ya que es un órgano formado por muchas estructuras, teniendo más de 30 huesos y 50 músculos.²³ La regulación principal se lleva a cabo mediante una red de control genético que involucra muchos genes expresados e importantes durante el desarrollo, como los genes *homeobox* (*Hox*), *sonic hedgehog* (*SHH*) y factores de crecimiento de fibroblastos (*FGF*).²¹ Además de los controles genéticos, el desarrollo de las extremidades también está sujeto al control de fuerzas mecánicas, que ayudan a la correcta formación de los huesos de las extremidades, especialmente los huesos largos.²⁴

El desequilibrio de estos procesos puede dar lugar a problemas de movilidad en las extremidades, dando lugar al desarrollo de malformaciones. Se considera que el período crítico de desarrollo de las extremidades por agresiones de origen ambiental es desde el día 24 hasta el 36 después de la fertilización.¹⁸

Cuadro 1 – Hitos clave en el desarrollo de las extremidades en humanos^{18,20-22}

| PERÍODO DE DESARROLLO (DÍAS DE GESTACIÓN) | HITOS DE DESARROLLO |
|---|--|
| 21 | Inicio de las señalizaciones |
| 26 | Brote superior visible |
| 28 | Brote inferior visible |
| 33 | Inicio del sistema arterial de la extremidad; aparece la génesis mesenquimatosa de los huesos (cartílagos) |
| 41 | Aparecen rayos digitales en las manos; el sistema muscular de las extremidades ya está en desarrollo |
| 44 | Rayos digitales todavía conectados por membrana |
| 46 | Aparecen rayos digitales en los pies; aparecen surcos digitales en las manos |
| 48 | Flexión de la extremidad en el codo |
| 49 | Aparecen arrugas digitales en los pies |
| 52 | Separación completa de dígitos de la mano |
| 56 | Separación completa de los dedos de los pies |

Fuente: Los autores.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Defectos por reducción de miembros

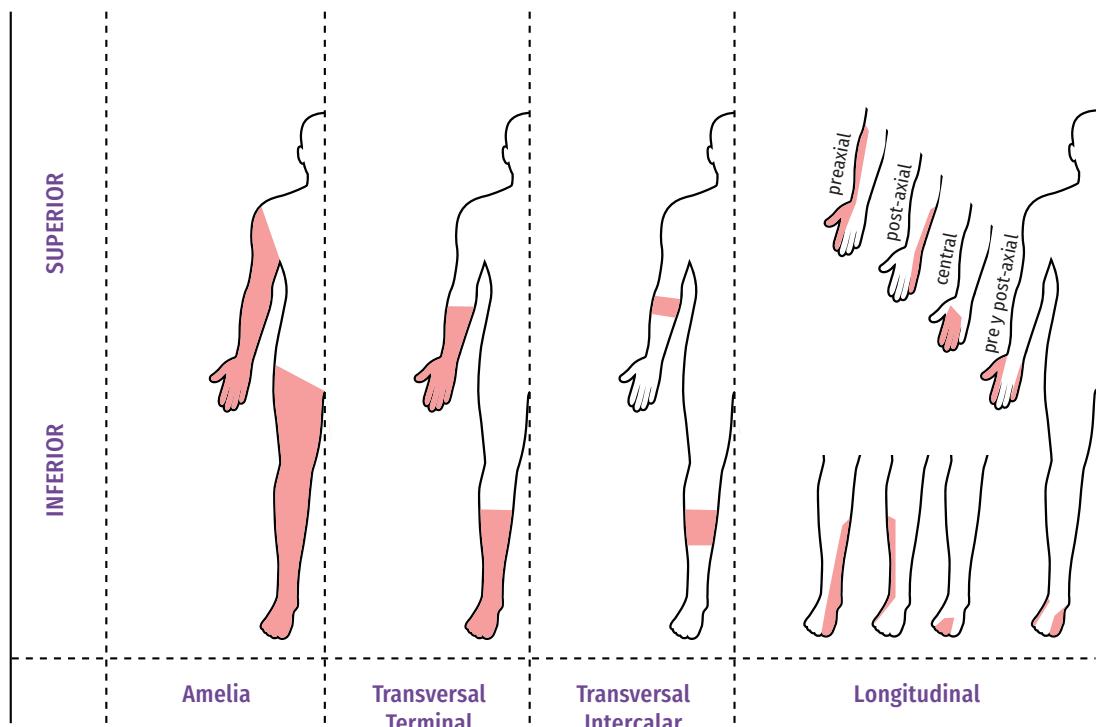
Los defectos de reducción de extremidades se definen como la ausencia de una extremidad completa, o la ausencia y/o hipoplasia de partes de una extremidad, que pueden incluir huesos largos, metacarpianos y metatarsianos y falanges.⁴ La clasificación de estos defectos se modificó recientemente: en el pasado, se utilizaban términos greco-latino como ectrodactilia, peromelia y focomelia, entre otros, que a menudo podían causar errores de clasificación y confusión entre los diferentes evaluadores.²⁵

Se han propuesto varias clasificaciones en la literatura, pero hoy se recomienda la clasificación según Gold y colaboradores,⁴ cuyo objetivo es dar una idea global del defecto en cuestión, de forma amplia, simplificada y eficaz a través de la clasificación anatómica. Así, en primer lugar, se define si el miembro afectado está totalmente ausente, es decir, agenesia de todo un miembro, que se clasifica como “amelia”; o si el defecto de reducción afecta sólo a una parte de la extremidad, clasificándose como “meromelia”.

Las meromelias se pueden subdividir según la orientación del defecto, en transversal o longitudinal. Las meromelias transversales, por definición, afectan todos los ejes de la extremidad y también se pueden dividir en intercaladas (el defecto ocurre entre dos porciones sanas de la extremidad)

o terminales (el defecto ocurre desde un punto hasta el extremo distal de la extremidad, con una porción sana de la extremidad solo proximalmente). Por otro lado, los defectos longitudinales se definen como defectos que no afectan a todos los ejes de la extremidad, y se clasifican según el eje afectado; por lo tanto, pre-axial al radio y eje de la tibia, post-axial para el cúbito y peroné y eje central cuando se ven afectados los ejes del 2º, 3º y 4º dígitos (Figura 1).

Figura 1 – Clasificación de los defectos por reducción de las extremidades superiores e inferiores.
Las estructuras ausentes o hipoplásicas están sombreadas



Fuente: Figura elaborada por los autores, en base a la clasificación de Gold y colaboradores.⁴

La focomelia, como se llamaba anteriormente, ahora se recomienda denominarla o clasificarla como un defecto de reducción intercalada del brazo, antebrazo, muslo y pierna, con la preservación de las manos y los pies de forma bilateral. Del mismo modo, la ectrodactilia y la peromelia ahora se clasifican como defecto de reducción de la extremidad similar a la meromelia longitudinal central y defecto de reducción de la extremidad similar a la meromelia transversal terminal, respectivamente.²⁵

PIE ZAMBO (TALIPES EQUINOVARO)

El pie zambo congénito es un signo más que un diagnóstico y se define como una deformidad que no se puede corregir manualmente y que afecta tanto al pie como al tobillo y la pierna de un individuo.²⁶ Es característica la presencia de estas cuatro alteraciones estructurales: el pie cavo, con su porción anterior en aducción y polo posterior, y el tobillo equino (Figura 2).^{27,28}

El pie zambo congénito debe caracterizarse si la afectación es uni o bilateral, así como si está aislada o asociada a otras anomalías o síndromes.

El pie zambo congénito se puede clasificar de diferentes maneras, en términos de gravedad, etiología, genética o funcionalidad de la extremidad, así como existen algunas puntuaciones de gravedad descritas en la literatura.^{29,30} Para la práctica clínica son útiles las clasificaciones según la gravedad y según la etiología.

Según la gravedad, el pie zambo congénito se puede clasificar en cuatro categorías:³¹

- ▶ **Grado 1** – benigno, reducible sin resistencia.
- ▶ **Grado 2** – moderado, reducible con cierto grado de resistencia.
- ▶ **Grado 3** – bajo, reducible con mayor fuerza.
- ▶ **Grado 4** – muy severo, no reducible.

En cuanto a la etiología, el pie zambo congénito se puede clasificar en postural (generalmente el más benigno y fácil de tratar), idiopático (difícil de reducir, pero generalmente aislado y no asociado a causas sindrómicas), neurogénico (generalmente asociado a defectos del tubo neural) y sindrómico (cuando se asocia con otras anomalías).³²

Figura 2 – Pie zambo congénito



Fuente: WHO; CDC; ICBDSR. *Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies*. Geneva: WHO, 2014.²⁸

ARTROGRIPOSIS

La artrogriposis es un signo, no un diagnóstico, y se define por la presencia de múltiples contracturas articulares, ya sea en flexión o extensión, que provocan limitación del movimiento articular. La artrogriposis generalmente afecta las extremidades, pero también puede afectar las articulaciones orofaríngea y espinal y debe estar presente desde el nacimiento.

Existen varios síndromes o secuencias de artrogrirosis, pero invariablemente todos presentan movimiento fetal reducido, culminando en pliegues cutáneos articulares reducidos, presencia de hoyuelos sobre la articulación afectada e hipotrofia, además de un curso de la enfermedad que suele ser estático y no progresivo.¹⁴ Se han descrito clínicamente más de 400 síndromes que incluyen artrogrirosis, y alrededor de 150 han encontrado el gen y varios otros se han atribuido a causas ambientales o teratogénicas.¹⁵

Debido a la enorme heterogeneidad, la clasificación de estas condiciones se convierte en un desafío. Hall, en su libro de 2007, subdividió la artrogrirosis en tres categorías distintas, que pueden ayudar en la búsqueda de un diagnóstico preciso etiológico¹⁶:

- A** compromiso de miembros solamente;
- B** compromiso de miembros y otras estructuras; y
- C** compromiso neuromuscular asociado con trastornos neurológicos centrales; o discapacidad intelectual.

POLIDACTILAS

Las polidactilias son un grupo de los defectos de las extremidades más comunes y generalmente fácilmente identificables, pero su definición y clasificación a veces dejan dudas. Este defecto tiene por definición la presencia de un dígito supernumerario,³³ que puede estar presente de forma total o parcial, alcanzando tanto el miembro superior como el inferior, pudiendo estar presente en un solo miembro o incluso en los cuatro miembros simultáneamente. Además, las polidactilias pueden ser aisladas o formar parte de diagnósticos sindrómicos.³⁴

La clasificación esencial de la polidactilia es según el eje afectado (preaxial, posaxial y central) y según la presencia de todo el dígito entero (completa) o parcialmente (parcial). En cuanto al eje afectado, las polidactilias preaxiales son las más común y ocurre cuando el dígito supernumerario es en realidad una duplicación del hallux, y esta duplicación puede ser completa o incompleta, es decir, puede variar desde solo la punta de la falange distal duplicada hasta el dígito completamente duplicado.

Las polidactilias "post-axiales" son aquellas en las que el quinto dedo está duplicado y el fenotipo puede variar desde un solo apéndice sin estructuras óseas reconocibles hasta una duplicación completa del quinto dedo. La polidactilia central es mucho más rara que la pre o posaxial y generalmente está enmascarada por la presencia de sindactilia y generalmente se reconoce como polisindactilia.³⁴ También hay subclasificaciones específicas para cada eje afectado, según la porción duplicada que no se abordará en este manuscrito, pero que se pueden encontrar en Wessel y colaboradores.³⁵

FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN

Los factores de riesgo para la aparición de anomalías en las extremidades son ambientales y genéticos. Los principales factores ambientales incluyen teratógenos como los medicamentos

talidomida, misoprostol, infección por el virus de la Zika, así como factores mecánicos como la reducción del líquido amniótico. Entre los numerosos factores genéticos se incluyen muchas alteraciones cromosómicas y síndromes genéticos, y también es importante mencionar la ascendencia africana como factor de riesgo de polidactilia postaxial no sindrómica, que no tiene repercusión clínica y es de fácil manejo en cirugía ambulatoria.¹⁸

Así, su prevención implica en gran medida el control de los factores ambientales y la planificación del embarazo, como se verá en un capítulo específico de este volumen.

MANEJO DEL PACIENTE CON DEFECTO DE EXTREMIDADES

El tratamiento de los pacientes con defectos congénitos de las extremidades debe ser multidisciplinario. El equipo recomendado incluye pediatras, neonatólogos, genetistas, ortopedistas, cirujanos pediátricos, fisioterapeutas, psicólogos y enfermeras. Además de examinar el defecto principalmente, es importante evaluar al recién nacido en su conjunto, buscando signos y síntomas que puedan corroborar un diagnóstico sindrómico, una vez que el defecto de la extremidad puede considerarse un marcador de otros problemas genéticos.

Stoll y colaboradores³ y Stevenson y colaboradores¹ afirmaron que aproximadamente la mitad de los casos de defectos en las extremidades ocurren en asociación con otras anomalías, lo que refuerza la necesidad de una búsqueda exhaustiva de otras anomalías en todos los sistemas corporales. Asimismo, siempre que sea posible, están indicados exámenes radiológicos complementarios, fundamentalmente la radiografía de las extremidades para una mejor clasificación y definición del defecto congénito.

CONSIDERACIONES FINALES

Las extremidades tienen un desarrollo embrionario complejo con un período prolongado de morfogénesis y exposición a la pared uterina mayor que la del cuerpo. Estas características hacen que las extremidades sean más susceptibles a malformaciones, deformaciones, roturas u otras variaciones morfológicas. Los defectos de las extremidades pueden afectar significativamente la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes debe ser realizado por un equipo multidisciplinario de la forma más eficaz posible para paliar los posibles daños.

¿CÓMO REGISTRAR?

El registro adecuado de los defectos de las extremidades debe discriminar las características del hallazgo en la exploración física, de acuerdo con las definiciones y clasificaciones anteriores, especificando el tipo de anomalía congénita, en qué extremidades están presentes, si es simétrica o asimétrica, si es aislada o si asociado con otras anomalías congénitas. Lo Cuadro 2 muestra la lista de códigos CIE-10 relacionados con estas anomalías.

Cuadro 2 – Lista de códigos CIE-10 de anomalías congénitas de las extremidades informadas en este capítulo, con su correspondencia con la clasificación de Gold y colaboradores,⁴ en el caso de defectos por reducción de extremidades

| CÓDIGOS CIE-10 PARA ANOMALÍAS DE MIEMBROS | |
|---|--|
| DEFECTOS POR REDUCCIÓN DE EXTREMIDADES | |
| CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR GOLD Y COLABORADORES ⁴ | CÓDIGO CIE-10 |
| | Q71 Defectos, por reducción, del miembro superior |
| Ausencia completa de miembro superior (amelia) | Q71.0 Ausencia congénita completa de extremidades superiores |
| Defecto intermedio | Q71.1 Ausencia congénita de brazo y antebrazo, con mano presente |
| Defecto terminal transversal | Q71.2 Ausencia Congénita del antebrazo y la mano |
| Defecto terminal transversal | Q71.3 Ausencia congénita de mano y dedo(s) |
| Defecto de reducción longitudinal preaxial | Q71.4 Defecto de reducción longitudinal de radio |
| Defecto de reducción longitudinal post-axial | Q71.5 Defecto por reducción longitudinal del cúbito (cúbito) |
| Defecto de reducción longitudinal central | Q71.6 Mano en garra de langosta |
| | Q71.8 Otros defectos por reducción de miembros superiores |
| | Q71.9 Defecto debido a reducción del miembro superior, no especificado |
| Q72 Defectos, por reducción, del miembro inferior | |
| Ausencia completa de miembro inferior (amelia) | Q72.0 Ausencia congénita completa de miembros inferiores |
| Defecto intermedio | Q72.1 Ausencia congénita de muslo y pierna con pie presente |
| Defecto terminal transversal | Q72.2 Ausencia congénita de pierna y pie |
| Defecto terminal transversal | Q72.3 Ausencia congénita de pie y de dedo del pie |
| Defecto de reducción longitudinal preaxial | Q72.4 Defecto de reducción longitudinal de fémur |
| Defecto de reducción longitudinal preaxial | Q72.5 Defecto por reducción longitudinal de la tibia |
| Defecto de reducción longitudinal post-axial | Q72.6 Defecto debido a reducción longitudinal del peroné |

continua

conclusión

| CÓDIGOS CIE-10 PARA ANOMALÍAS DE MIEMBROS | |
|---|--|
| DEFECTOS POR REDUCCIÓN DE EXTREMIDADES | |
| CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR GOLD Y COLABORADORES ⁴ | CÓDIGO CIE-10 |
| Defecto de reducción longitudinal central | Q72.7 Pie bífido |
| | Q72.8 Otros defectos debidos a la reducción de las extremidades inferiores |
| | Q72.9 Defecto no especificado debido a reducción de miembros inferiores |
| | Q73 Defectos debidos a reducción de miembros no especificado |
| | Q73.0 Ausencia congénita de miembros no especificados |
| Defecto intermedio | Q73.1 Focomelia, miembros no especificados |
| | Q73.8 Otros defectos debidos a la reducción de miembros no especificados |
| OTRAS ANOMALÍAS DE LAS EXTREMIDADES | |
| Q66.0 Pie zambo equinovaro | |
| Q69 Polidactilia | |
| Q69.0 Dedos de la mano supernumerarios | |
| Q69.1 Pulgares supernumerarios | |
| Q69.2 Dedos del pie supernumerarios | |
| Q69.9 Polidactilia no especificada | |
| Q74.3 Artrogrípesis congénita múltiple | |

Fuente: CIE-10 y Gold y colaboradores⁴.

PARA RECORDAR

- ▶ Las anomalías congénitas de las extremidades se caracterizan por la ausencia o hipoplasia grave de una extremidad o parte de ella, por la presencia de un dedo extra, o por la alteración de la movilidad y la posición articular de una o más extremidades.
- ▶ Los defectos de las extremidades pueden afectar significativamente la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes.
- ▶ El desarrollo del miembro embrionario es un ejemplo importante de complejidad de la embriogénesis humana y los muchos factores que pueden contribuir a la aparición de anomalías congénitas.
- ▶ Por tanto, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes debe ser realizado por un equipo multidisciplinar de la forma más eficaz posible para paliar los posibles daños.

INFOGRAFÍA



Fuente: Los autores. Infografía/imagenes – WHO/CDC/ICBD. Design original Emphasis Design, Anomalías Congénitas/Vigilancia RS, adaptado SVS.

REFERENCIAS

- 1 STEVENSON, R. E. *et al.* **Human Malformations and Related Anomalies**. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2016.
- 2 ALBERTO, G. *et al.* Congenital limb reduction defects in 1.6 million births in Argentina. **Am. J. Med. Genet.**, v. 182, n. 5, p. 1084-1092. 1 May 2020. Part A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112602/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 3 STOLL, C. *et al.* Associated malformations in patients with limb reduction deficiencies. **Eur. J. Med. Genet.**, v. 53, n. 5, p. 286-990, Sep. 2010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20670696/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 4 GOLD, N. B.; WESTGATE, M. N.; HOLMES, L. B. Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. **Am. J. Med. Genet.**, v. 155, n. 6, p. 1225-1235, Jun. 2011. Part A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21557466/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 5 LENZ, W. A short history of thalidomide embryopathy. **Teratology**, v. 38, n. 3, p. 203-215, 1988. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3067415/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 6 VIANNA, F. S. L. *et al.* Recognition of the phenotype of thalidomide embryopathy in countries endemic for leprosy: New cases and review of the main dysmorphological findings. **Clin. Dysmorphol.**, v. 22, n. 2, p. 59-63, Apr. 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23448904/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 7 VIANNA, F. S. L. *et al.* The impact of thalidomide use in birth defects in Brazil. **Eur. J. Med. Genet.**, v. 60, n. 1, p. 12-15, 1 Jan. 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27638330/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 8 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaría de Vigilancia en Salud. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Talidomida: orientação para o uso controlado**. Brasília, DF: MS, 2014. Disponible en: www.saude.gov.br/bvs. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 9 BEDARD, T. *et al.* Congenital limb deficiencies and major associated anomalies in Alberta for the years 1980-2012. **Am. J. Med. Genet.**, v. 176, n. 1, p. 19-28, 1 Jan. 2018. Part A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168277/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 10 SYVÄNEN, J. *et al.* Maternal risk factors for congenital limb deficiencies: A population-based case-control study. **Paediatr. Perinat. Epidemiol.**, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438777/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 11 VIANNA, F. S. L. *et al.* Pharmacoepidemiology and thalidomide embryopathy surveillance in Brazil. **Reprod. Toxicol.**, v. 53, p. 63-67, 1 Jun. 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25828060/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 12 PARKER, S. E. *et al.* Multistate study of the epidemiology of clubfoot. **Birth Defects Res. Part A - Clin. Mol. Teratol.**, v. 85, n. 11, p. 897-904, 1 Nov. 2009. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdra.20625>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 13 SMYTHE, T. *et al.* Birth prevalence of congenital talipes equinovarus in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **Tropical Medicine and International Health**, v. 22, p. 269-85, 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28000394/>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 14 LOWRY, R. B. *et al.* Prevalence of multiple congenital contractures including arthrogryposis multiplex congenita in Alberta, Canada, and a strategy for classification and coding. ***Birth Defects Res. Part A – Clin. Mol. Teratol.***, v. 88, n. 12, p. 1057-1061, Dec. 2010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21157886/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 15 HALL, J. G. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. ***Eur. J. Med. Genet.***, v. 57, n. 8, p. 464-472, 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704792/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 16 HALL, J. G.; ALDINGER, K. A.; TANAKA, K. I. Amyoplasia revisited. ***Am. J. Med. Genet.***, v. 164, n. 3, p. 700-730, 2014. Part A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24459070/>
- 17 CASTILLA, E. E. *et al.* Epidemiological analysis of rare polydactylies. ***Am. J. Med. Genet.***, v. 65, n. 4, p. 295-303, 11 Nov. 1996. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19961111\)65:4%3C295::AID-AJMG10%3E3.0.CO;2-P](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(19961111)65:4%3C295::AID-AJMG10%3E3.0.CO;2-P). Consultado en: 24 feb. 2021.
- 18 MOORE, K. **Embriología clínica**. 9. ed. São Paulo: Saraiva, 2013.
- 19 TOWERS, M.; TICKLE, C. Growing models of vertebrate limb development. ***Development***, v. 136, p. 179-190, 2009. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19103802/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 20 AL-QATTAN, M. M.; KOZIN, S. H. Update on embryology of the upper limb. ***J. Hand Surg. Am.***, v. 38, n. 9, p. 1835-1844, 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684522/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 21 BARHAM, G.; CLARKE, N. M. P. Genetic regulation of embryological limb development with relation to congenital limb deformity in humans [Internet]. ***Journal of Children's Orthopaedics***, v. 2, p. 1-9, 2008. Disponible en: [/pmc/articles/PMC2656784/](https://pmc/articles/PMC2656784/). Consultado en: 24 feb. 2021.
- 22 O'RAHILLY, R.; GARDNER, E. The timing and sequence of events in the development of the limbs in the human embryo. ***Anat. Embryol. (Berl.)***, v. 148, n. 1, p. 1-23, Jan. 1975. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1202989/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 23 TICKLE, C. How the embryo makes a limb: determination, polarity and identity. ***Journal of Anatomy***, v. 227, p. 418-430, 2015. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4580101/](https://pmc/articles/PMC4580101/). Consultado en: 24 feb. 2021.
- 24 NOWLAN, N. C.; MURPHY, P.; PRENDERGAST, P. J. Mechanobiology of embryonic limb development. In: ANNALS of the New York Academy of Sciences. [S. l.]: Blackwell Publishing Inc., 2007. p. 389-411. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17344536/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 25 LOWRY, R. B.; BEDARD, T. Congenital limb deficiency classification and nomenclature: The need for a consensus. ***Am. J. Med. Genet.***, v. 170, n. 6, p. 1400-1404, 1 Jun. 2016. Part A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27027980/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 26 BASIT, S.; KHOSHAL, K. I. Genetics of clubfoot; recent progress and future perspectives. ***European Journal of Medical Genetics***, v. 61, p. 107-113, 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919208/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 27 BESSELAAR, A. T. *et al.* Guideline on the diagnosis and treatment of primary idiopathic clubfoot. ***Acta Orthop.***, v. 88, n. 3, p. 305-309, 4 May 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266239/>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 28 WORLD HEALTH ORGANIZATION; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS SURVEILLANCE AND RESEARCH. **Birth defects surveillance**: atlas of selected congenital anomalies. Geneva: WHO, 2014.
- 29 CHU, A. et al. Clubfoot classification: Correlation with ponseti cast treatment. **J. Pediatr. Orthop.**, v. 30, n. 7, p. 695-699, 2010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20864855/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 30 BERGERAULT, F.; FOURNIER, J.; BONNARD, C. Idiopathic congenital clubfoot: Initial treatment. **Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research**, v. 99, p. S150–9, 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347754/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 31 DIMÉGLIO, A. et al. Classification of clubfoot. **J. Pediatr. Orthop.**, v. 4, n. 2, p. 129-136, 1995. Part B. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7670979/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 32 CARROLL, N. C. Clubfoot in the twentieth century: Where we were and where we may be going in the twenty-first century. **Journal of Pediatric Orthopaedics**, v. 21, p. 1-6, 2012. Part B. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21946867/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 33 BELL, J. **On syndactyly and its association with polydactyly**. Cambridge: Cambridge Univ Press, 1953.
- 34 GUO, B.; LEE, S. K.; PAKSIMA, N. Polydactyly: a review. **Bull. Hosp. J. Dis.**, v. 71, n. 1, p. 17-23, 1 Jan. 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24032579>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 35 WESSEL, L. E.; DALUISKI, A.; TREHAN, S. K. Polydactyly a review and update of a common congenital hand difference. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 32, p. 120-124, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851054/>. Consultado en: 24 feb. 2021.

8

DEFECTOS
DE LA PARED
ABDOMINAL

RESUMEN

OBJETIVO

Abordar temas sobre defectos de la pared abdominal, describiendo su ocurrencia, formación embriológica, caracterización, clasificación, epidemiología, manejo y formas apropiadas de registro.

MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura, mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), direcciones en línea, informes y documentos oficiales.

RESULTADOS

Los mecanismos embriológicos que involucran defectos de la pared abdominal siguen siendo controvertidos hasta la fecha. A través de una mejor atención prenatal, incluidos los avances en las pruebas de imágenes, especialmente la ecografía obstétrica; actualmente, los recién nacidos con estas anomalías tienen un buen pronóstico para su rehabilitación. Es de destacar que el onfalocele a menudo se asocia con otras malformaciones hasta en un 70% - 80% de los casos y puede ser parte de un síndrome genético. Es importante considerar que dichos factores alteran el pronóstico clínico. La gastrosquisis suele producirse de forma aislada, excepto en el caso de malformaciones del propio intestino, como atresia o estenosis. Los factores de riesgo ambientales y la susceptibilidad genética se señalan como desencadenantes de estos defectos. La gastrosquisis tiene la particularidad de estar asociada a una edad materna muy temprana. Además, la gastrosquisis ha aumentado su incidencia de 10 a 20 veces en las últimas décadas, desde la década de 1970, mientras que el onfalocele se ha mantenido con su incidencia estable.

CONCLUSIÓN

Los datos epidemiológicos detallados sobre los defectos de la pared abdominal en Brasil son necesarios para una adecuada asignación de recursos con el fin de reducir la morbilidad y la mortalidad a través de una atención accesible y de calidad. En este sentido, son condiciones de gran relevancia en el contexto de la salud pública y se debe priorizar su notificación.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas. Gastrosquisis. Exonfalia. Onfalocele. Sistemas de Información. Vigilancia de la salud pública.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento sobre la etiología y el tratamiento de los defectos de la pared abdominal fue extremadamente escaso hasta principios de la década de 1940. La mortalidad en ese momento era cercana al 100%. No hubo una distinción clara entre anomalías. Desde entonces, se han realizado muchos estudios para ajustar la clasificación y el manejo de estos defectos. El conocimiento adquirido a través de la identificación y análisis de recién nacidos con anomalías congénitas es fundamental para comprender la morfogénesis en humanos y para la evolución hacia la definición de marcadores genéticos asociados a la ocurrencia de tales defectos.¹ Los avances en el diagnóstico prenatal, la atención perinatal y neonatal, además de la identificación de factores de riesgo, han reducido significativamente la morbilidad y mortalidad neonatal en los últimos 30 años.² El reconocimiento de la anomalía y la atención por parte de un equipo multidisciplinario al nacer son los principales factores que inciden en el pronóstico.³

DEFINICIÓN

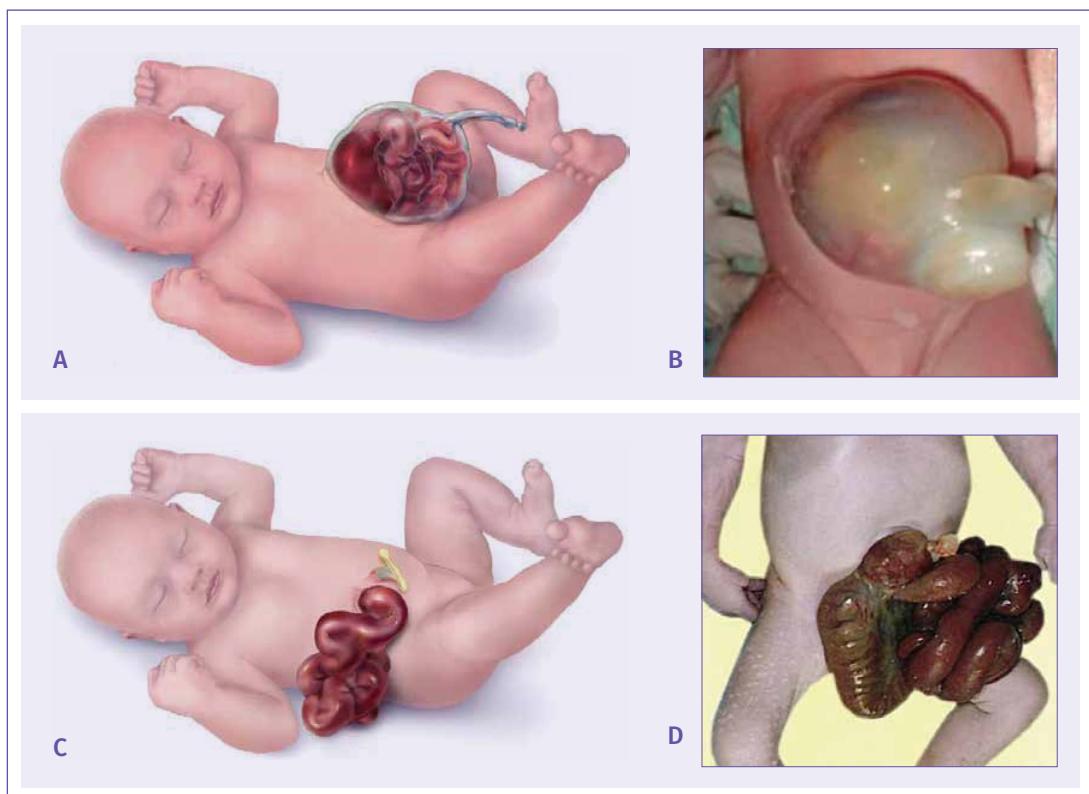
Los defectos congénitos de la pared abdominal provocan la protrusión de órganos intraabdominales, principalmente el intestino.⁴ Son relativamente frecuentes, principalmente onfalocele y gastrosquisis.^{5,6}

El onfalocele o exofalia es un defecto en el cierre de la pared abdominal anterior que se produce a través del anillo umbilical, dando como resultado la exteriorización del contenido abdominal, cubierto por una membrana que puede o no estar intacta.⁷ Además del intestino, puede contener hígado, bazo y, finalmente, gónadas. Los onfaloceles gigantes se asocian con hipoplasia del pulmón y de los músculos rectos del abdomen (desplazados lateralmente).⁸⁻¹⁰ A menudo asociado con otras anomalías congénitas, el onfalocele puede formar parte de síndromes genéticos, más comúnmente aneuploidías y síndrome de Beckwith-Wiedemann.¹⁰

La gastrosquisis se caracteriza por una discontinuidad de la pared abdominal en la región paraumbilical, casi exclusivamente a la derecha (95% de los casos), a través de la cual hay exteriorización de asas intestinales, y ocasionalmente de otros órganos, no rodeados de membrana.^{1,7,11} La exposición de las asas intestinales en el período intrauterino provoca edema de las asas intestinales observadas al nacer.¹² Suele ser un defecto aislado, salvo malformaciones gastrointestinales.

La rotura del saco herniario, presente en el onfalocele, puede ocurrir muy raramente en el período intrauterino. En estos casos se observa confusión con gastrosquisis, ya que las asas intestinales quedan expuestas al nacer. Es de destacar que el onfalocele, aún cuando está roto, presenta inserción del cordón umbilical en la membrana que envuelve los órganos exteriorizados, es decir, este cordón forma parte del defecto y está más suelto de lo habitual, mientras que en la gastrosquisis el cordón umbilical se inserta normalmente en la pared abdominal al lado del defecto. La hernia umbilical se caracteriza por la inserción habitual del cordón en el anillo umbilical con cobertura de piel intacta, mientras que en el onfalocele hay un gran defecto en el área del anillo umbilical sin músculo ni piel, solo una fina membrana (Figura 1).^{8,13}

Figura 1 – A y B: Dibujo ilustrativo y fotografía de un recién nacido con onfalocele. C y D: Dibujo ilustrativo y fotografía de un recién nacido con gastrosquisis



Fuente: Adaptado de WHO; CDC; ICBDSR. **Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies.** Geneva: WHO, 2014.

EMBRILOGÍA

La embriología de los defectos de cierre de la pared abdominal sigue siendo controvertida, solo estudios muy recientes parecen ofrecer explicaciones mejor fundamentadas. Varias teorías incluyen fallas en la formación de la pared abdominal.^{14,15} El mecanismo por el cual ocurre esta falla no se comprende bien. Entre los desafíos para tal comprensión está la disponibilidad limitada de modelos experimentales.^{1,16,17} En el desarrollo embrionario, el cordón umbilical se puede dividir en dos partes: el lado izquierdo (parte vascular) y el lado derecho (parte flácida en forma de “bolsillo”), en las que se desarrollarán las asas intestinales.

La hernia fisiológica de las asas intestinales en el hiato flácido se resuelve entre la semana 11 y la 12 de gestación. Al igual que en la gastrosquisis, la hernia fisiológica suele localizarse en el lado derecho del cordón umbilical y está bien fijada, con longitud y morfología normales. Este hecho sugiere una asociación de hernia fisiológica con la aparición de gastrosquisis. Hasta el momento no se ha definido si el prolapsio de las vísceras en la gastrosquisis se debe a la falta de cierre del anillo umbilical antes de la resolución de la hernia fisiológica o a la rotura de la parte flácida en el borde del anillo.¹⁸⁻²⁰

La embriogénesis de onfalocele implica una combinación de displasia embrionaria y disfunción de la placa ectodérmica.²¹ En el onfalocele, el anillo umbilical es anormal y agrandado. Durante el desarrollo normal, el anillo se cierra a la misma circunferencia que el cordón umbilical, por lo que la pared abdominal madura cubre la superficie ventral circundante. En el onfalocele, el anillo umbilical es más grande que el sitio de inserción del cordón y la pared abdominal madura se limita a la periferia del defecto.²²

CLASIFICACIÓN

Los defectos de la pared abdominal se pueden clasificar en dos tipos de anomalías importantes:²³

- ▶ **Onfalocele (exonfalia):** en este defecto, el contenido abdominal (los intestinos principalmente, pero también otros órganos abdominales) es herniado en la línea media a través de un anillo umbilical agrandado. El cordón umbilical se inserta en la parte distal de la membrana que recubre esta anomalía. Los órganos herniados en onfalocele están cubiertos por una membrana formada por el peritoneo y el amnios. El código internacional para esta malformación corresponde a CIE-10:Q79.2.
- ▶ **Gastrosquisis:** anomalía acompañada de herniación del intestino y ocasionalmente de otros órganos abdominales. La abertura de la pared abdominal es lateral al ombligo (a la derecha en el 95% de los casos) y los órganos herniados no tienen membrana protectora. El código internacional para esta malformación corresponde a CIE-10:Q79.3.

EPIDEMIOLOGÍA

La gastosquisis es una anomalía congénita con tasas crecientes de ocurrencia en las últimas décadas, observada en regiones geográficas con nivel socioeconómico bajo y alto.²⁴ La prevalencia en nacidos vivos se estima entre 2 a 5 casos por 10.000 nacidos vivos.^{4,25} Uno de los principales factores de riesgo de gastosquisis reconocido en varios estudios es la edad materna joven (especialmente entre los 15-19 años).^{6,26} Las mujeres embarazadas menores de 20 años pueden tener un riesgo hasta siete veces mayor de gastosquisis en el feto en desarrollo en comparación con las de 25 a 29 años.²⁷

Para el onfalocele, se estima una prevalencia de 1 de cada 4 mil nacidos vivos. Sin embargo, la incidencia es mayor si se consideran los mortinatos y las interrupciones gestacionales.²⁸ El onfalocele sindrómico, con anomalías cromosómicas detectables o anomalías congénitas asociadas, representa el 67%-88% de los embarazos tienen esta anomalía.²⁹ Las anomalías congénitas asociadas son principalmente gastrointestinales o cardíacas (40%-50%), pero puede ocurrir un amplio espectro de asociaciones.^{28,30} Las tasas de mortalidad en el onfalocele generalmente varían según el patrón de malformaciones asociadas o diagnósticos sindrómicos. El onfalocele aislado parece tener un buen pronóstico.³¹

En Brasil, los estudios específicos relacionados con estas malformaciones congénitas aún son escasos. Sin embargo, las tasas observadas en el país son similares a las descritas en todo el mundo y siguen las mismas tendencias epidemiológicas y factores de riesgo en otras regiones geográficas.⁷ Los datos epidemiológicos brasileños actualizados se tratan en el capítulo de epidemiología de este libro.

FACTORES DE RIESGO

La aparición de defectos de la pared abdominal implica múltiples factores ambientales y genéticos, que pueden tener un impacto independiente, pero, en la mayoría de los casos, interactúan entre sí para aumentar el riesgo.³²

Entre los factores de riesgo de onfalocele, se encuentra la edad materna avanzada (>35 años) o muy joven (<20 años).³³ La obesidad también parece ser importante, especialmente para las madres con un $\text{IMC} > 30$ ³⁴ o previamente obesos durante el embarazo ($\text{IMC} \geq 30$).³⁵ Además, las alteraciones en el control glucémico materno también se han identificado como un factor de riesgo potencial para el desarrollo de onfalocele.³⁶

Sin embargo, las variantes genéticas y las anomalías cromosómicas son los principales factores de riesgo asociados a esta patología, especialmente las trisomías de los cromosomas 21, 13 y 18;^{32,37} siendo este último el que se observa con mayor frecuencia, ya que hasta el 80% de los casos de síndrome de Edwards tienen onfalocele.³⁸ El síndrome de Beckwith-Wiedemann es otra afección asociada con un mayor riesgo de onfalocele, que ocurre en un 30%-79% de estos pacientes.³⁹ En aproximadamente el 30% de los casos, el onfalocele se presenta de forma aislada y con un cariotipo normal, con un pronóstico favorable (supervivencia superior al 95,5% en el primer año de vida).⁴⁰

La gastrosquisis tiene características epidemiológicas muy diferentes al onfalocele, y rara vez se asocia a anomalías cromosómicas (1,2% de los casos) o enfermedades monogénicas (0,2%).⁴¹ Sin embargo, también se asocia con la edad materna joven: las mujeres de 14 a 19 años tienen hasta siete veces más riesgo en comparación con las mujeres de 25 a 29 años ($\text{OR} = 7,18$, $\text{IC}_{95\%}: 4,39 - 11,75$).²⁷ Varios factores ambientales y sociodemográficos se han asociado con un mayor riesgo de que ocurra, entre ellos: edad paterna joven, bajos ingresos y bajo nivel educativo, uso de analgésicos (aspirina, ibuprofeno y paracetamol), tabaquismo y factores nutricionales,⁴² pero una serie de limitaciones en estos estudios y una variabilidad significativa entre los resultados aún no permiten sacar conclusiones definitivas sobre estos factores. La mayor frecuencia de casos familiares de gastrosquisis sugiere una mayor susceptibilidad genética subyacente (el riesgo de recurrencia varía del 3,5% al 5,7%),^{43,44} con algunas variantes genéticas de susceptibilidad ya descritas.⁴⁵

PREVENCIÓN

La prevención de los defectos de la pared abdominal está directamente relacionada con la atención de la salud materna durante el período previo a la concepción.¹¹ En este momento, muchos de los factores de riesgo se pueden identificar y, así, eliminar o mitigar, a través de medidas como la reducción de peso, el abandono del hábito de fumar, la optimización del control glucémico en mujeres diabéticas y la orientación sobre el uso de medicamentos.

El ácido fólico, una medida preventiva eficaz en otras anomalías congénitas (en particular, defectos del tubo neural), no parece tener un impacto significativo en la incidencia de defectos de la pared abdominal.^{46,47} De todos modos, por los beneficios descritos anteriormente también está indicado.

Un examen de ultrasonido adecuado permite el diagnóstico prenatal de estas afecciones. Así, es posible definir la indicación de pruebas invasivas (biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis), especialmente importantes en los casos de onfalocele, con el fin de investigar las patologías genéticas asociadas. Estas medidas permiten al equipo de salud y a la familia planificar la mejor conducta y cuidado del recién nacido en el periparto y período neonatal inmediato, mediante la derivación al servicio de salud con equipo quirúrgico capacitado, definición de la mejor vía de parto o posible indicación de interrupción temprana del embarazo,⁴⁸ evitando así las complicaciones de estas condiciones. Este libro tiene un capítulo específico que presenta con más detalle la prevención de anomalías congénitas.

DIAGNÓSTICO PRE Y POSTNATAL

La ecografía obstétrica es el método de elección para el diagnóstico de los defectos de la pared abdominal, capaz de detectarlos en el 75 al 80% de los casos entre las 11 a 12 semanas de edad gestacional. La elevación de la alfafetoproteína se observa en ambos defectos, pero es más pronunciada en el onfalocele.⁴⁹ En el caso de onfalocele identificado en el período prenatal, se puede seguir una investigación etiológica con análisis de cariotipo fetal, mediante amniocentesis y/o muestreo de vellosidades coriónicas.⁵⁰ Se debe seguir la evaluación fetal más completa, incluida la ecocardiografía.⁴⁹

Con el avance en la calidad de los exámenes de imagen, actualmente la identificación prenatal tanto del onfalocele como de la gastosquisis se puede realizar desde el final del primer trimestre, a través de la ecografía obstétrica.^{19,51} En centros de referencia es posible diagnosticar onfalocele entre las 11 y 14 semanas de gestación. Esta evaluación debe ser muy cuidadosa antes de las 11-12 semanas por lo que no hay confusión con hernia umbilical fisiológica, esto nunca incluye hernia hepática y debe resolverse a las 14 semanas de gestación.^{51,52} La gastosquisis se puede identificar después de 12 semanas.^{19,52}

No existen datos suficientes para apoyar la elección del mejor modo de parto, por lo tanto, esta es una elección que hace el médico junto con la madre y los factores evaluados ahora son obstétricos. En la gastosquisis, hay defensores de la cesárea de rutina, debido al riesgo de daño

a las asas intestinales durante el parto vaginal; En el onfalocele, algunos médicos prefieren la cesárea cuando hay un onfalocele grande, por temor a la rotura de la membrana que cubre las vísceras y daño hepático durante el parto vaginal. Independientemente del tipo de parto elegido, es fundamental asegurar que se realice en un hospital de tercer nivel, con un equipo capacitado de neonatología y cirugía pediátrica.⁴⁹

MANEJO Y CONDUCTA

La cirugía es la terapia de elección cuando se trata de defectos de la pared abdominal: gastosquisis y onfalocele. El objetivo principal de la corrección es la reducción de las vísceras, con funcionalidad preservada y posterior cierre de la pared abdominal. En la gastosquisis, la cirugía se considera una emergencia, mientras que en el onfalocele el cierre puede ser posterior. Aproximadamente 2/3 de las muertes y secuelas adquiridas como resultado de estos defectos podrían evitarse mediante un tratamiento quirúrgico adecuado para los bebés y niños afectados.⁵³

La corrección quirúrgica del defecto no puede ser la única preocupación. Los recién nacidos con intestino y posiblemente otras vísceras expuestas deben ser evaluados inmediatamente para detectar la motilidad gastrointestinal, pérdida de calor y líquidos. Se deben seguir algunos cuidados específicos, como el paso de una sonda nasogástrica, reposición de volumen, hidratación del contenido exteriorizado con gasa húmeda con solución salina tibia, mantenimiento del recién nacido en un ambiente cálido y lactancia en posición lateral derecha para evitar torciendo los vasos mesentéricos.⁵⁴

A pesar de los avances, tanto en las técnicas quirúrgicas como en la atención neonatal, el mejor abordaje terapéutico para los recién nacidos con gastosquisis. Existen tres técnicas principales para el cierre: sutura fascial primaria después de la reducción visceral; corrección escalonada mediante silo; técnica de turbante umbilical o cierre plástico. Todavía no hay evidencia clara que demuestre la superioridad de algunas de las técnicas.⁵⁵ Además, la terapia a seguir después de la cirugía es un desafío, siendo la gastosquisis la anomalía congénita asociada a estancias hospitalarias más prolongadas.

En el onfalocele, la cirugía no se considera una emergencia si no hay ruptura de la membrana que rodea las vísceras. Estos pasos se siguen durante la cirugía: se abre la membrana circundante, se conectan los vasos umbilicales, se crean colgajos de piel para la sutura de la fascia posterior, se reducen las vísceras viables, se crea la fascia y por último se sutura en bolsa de tabaco para obtener el ombligo. Este cierre no siempre se puede realizar al mismo tiempo; en este caso, posteriormente se realiza mediante algunas técnicas disponibles, como la técnica de Gross, la técnica de Schuster, la ligadura secuencial con el uso de un silo, los dispositivos de expansión tisular y la terapia conservadora no operatoria, en la que se espera el cierre con solo uso de sulfadiazina de plata en crema y luego se corrige la hernia residual.⁴⁹

¿CÓMO REGISTRAR?

El registro adecuado de los defectos de la pared abdominal debe discriminar las características del hallazgo. Según el manual del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), se debe registrar lo siguiente:⁵⁶

- A** la relación con el cordón umbilical (p. ej., periumbilical);
- B** el lado;
- C** la extensión en centímetros;
- D** si está cubierto por membranas;
- E** si hay un órgano eviscerado; y
- F** presencia de asociación con malformación independiente.

Como ejemplo, la gastosquisis suele localizarse a la derecha del cordón umbilical, siendo la exteriorización de parte del intestino no cubierta por membrana, siendo más comúnmente una anomalía aislada. El onfalocele se localiza en la línea media y los órganos herniados están cubiertos por una membrana, a menudo asociada a otras anomalías.⁵⁷

Al registrar estos defectos, el uso del término "gastosquisis" debe usarse con precaución, ya que los defectos de cierre de la pared ventral del cuerpo a menudo se denominan erróneamente de esta manera.^{22,56}

CONSIDERACIONES FINALES

Con la creciente incidencia de gastosquisis, las causas de esta anomalía deberían atraer cada vez más atención.²² La prevención a través de la promoción de la salud materna previa a la concepción, asociada a la atención prenatal, es relevante en este contexto.¹¹ Además, la mortalidad por defectos de cierre de la pared abdominal varía mucho con la calidad de la atención, por lo que es de gran importancia su correcta y precoz identificación, idealmente prenatal, lo que permite una planificación del parto y una atención neonatal adecuada. En presencia de estas anomalías, el cribado de otras malformaciones independientes y el desarrollo de un adecuado plan de atención y rehabilitación multidisciplinaria son fundamentales.⁶

PARA RECORDAR

- ▶ Los defectos de la pared abdominal tienen un amplio espectro de gravedad.
- ▶ La gastrosquisis y el onfalocele son los defectos de la pared abdominal más comunes al nacer.
- ▶ El onfalocele o exofilia es un defecto en el cierre de la pared abdominal anterior que se produce a través del anillo umbilical, dando como resultado la exteriorización del contenido abdominal, cubierto por una membrana que puede o no estar intacta.
- ▶ La gastrosquisis se caracteriza por la discontinuidad de la pared abdominal en la región paraumbilical, más a menudo a la derecha (95%), a través de la cual hay exteriorización de asas intestinales, y ocasionalmente de otros órganos, no rodeados de membrana.
- ▶ El reconocimiento de estos defectos en el período prenatal permite la planificación del parto, la derivación a un lugar con equipo quirúrgico especializado y, así, la reducción de la morbilidad asociada a estos defectos.
- ▶ Al identificar las malformaciones de la pared abdominal, es esencial del seguimiento para otras malformaciones posiblemente asociadas y el desarrollo de un plan de atención multidisciplinaria y una rehabilitación adecuada.
- ▶ La correcta clasificación, caracterización y registro de los defectos de la pared abdominal al nacimiento son fundamentales para comprender la epidemiología local, para identificar posibles factores de riesgo asociados, para establecer medidas de prevención y para el asesoramiento genético.

INFOGRAFÍA



Fuente: Los autores. Infografía/imagenes – WHO/CDC/ICBD. Design original Emphasis Design, Anomalias Congénitas/Vigilancia RS, adaptado SVS.

REFERENCIAS

- 1 BENJAMIN, B.; WILSON, G. N. Registry analysis supports different mechanisms for gastroschisis and omphalocele within shared developmental fields. *Am. J. Med. Genet.*, v. 167, n. 11, p. 256-2581, 1 Nov. 2015. Part A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138114/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 2 LAJE, P. et al. Complex gastroschisis: Clinical spectrum and neonatal outcomes at a referral center. *J. Pediatr. Surg.*, v. 53, n. 10, p. 1904-1907, 1 Oct. 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628208/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 3 LAKSHMINARAYANAN, B.; LAKHOO, K. Abdominal wall defects. *Early Human Development*, v. 90, p. 917-920, 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448781/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 4 AKTOZ, F. et al. Gestational Outcomes of Pregnancies with Prenatally Detected Gastroschisis and Omphalocele. *Fetal Pediatr. Pathol.*, v. 38, n. 4, p. 282-289, 4 Jul. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30892123/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 5 NARANG, A. et al. Anterior abdominal wall defects managed at a tertiary maternal-fetal medicine service in New Zealand: What counselling advice can we offer parents? *Aust. New Zeal J. Obstet. Gynaecol.*, v. 59, n. 6, p. 805-810, 1 Dec. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30841012/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 6 STOLL, C. et al. Omphalocele and gastroschisis and associated malformations. *Am. J. Med. Genet.*, v. 146A, n. 10, p. 1280-1285, 15 May 2008. Part A. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.32297>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 7 CASTILLA, E. E.; MASTROIACOVO, P.; ORIOLI, I. M. Gastroschisis: International epidemiology and public health perspectives. American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* v. 148, p. 162-179, 2008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655097/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 8 PREFUMO, F.; IZZI, C. Fetal abdominal wall defects. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, v. 28, n. 3, p. 391-402, 1 Apr. 2014.
- 9 ROUX, N. et al. Early diagnosis of omphalocele: Prognostic value of the herniated viscera for associated anomalies. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.*, v. 47, n. 9, p. 637-642, 1 Sep. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31271893/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 10 GAMBA, P.; MIDRIO, P. Abdominal wall defects: Prenatal diagnosis, newborn management, and long-term outcomes. *Semin. Pediatr. Surg.*, v. 23, n. 5, p. 283-290, 1 Oct. 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459013/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 11 SADLER, T. W. The embryologic origin of ventral body wall defects. *Semin. Pediatr. Surg.*, v. 19, n. 3, p. 209-214, 2010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610194/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 12 SAMALA, D. S. et al. To observe the intensity of the inflammatory reaction caused by neonatal urine and meconium on the intestinal wall of rats in order to understand etiology of intestinal damage in gastroschisis. *J. Indian. Assoc. Pediatr. Surg.*, v. 19, n. 1, p. 5-9, Jan. 2014. Disponible en: <https://pmc/articles/PMC3935304/>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 13 BETAT, R. S. *et al.* Ruptured omphalocele mimicking gastroschisis in a fetus with edwards syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, v. 164, n. 2, p. 559-560, Feb 2014. Part A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24132880/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 14 WATANABE, S. *et al.* Omphalocele and Gastroschisis in Newborns: Over 16 Years of Experience from a Single Clinic. **J. Neonatal. Surg.**, v. 6, n. 2, p. 27, 15 Apr. 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770124/>
- 15 MEKONEN, H. K. *et al.* Development of the ventral body wall in the human embryo. **J. Anat.**, v. 227, n. 5, p. 673-685, 1 Nov. 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467243/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 16 SADLER, T. W.; FELDKAMP, M. L. The embryology of body wall closure: Relevance to gastroschisis and other ventral body wall defects. **American Journal of Medical Genetics**, v. 148, p. 180-185, 2008. Part C: Seminars in Medical Genetics. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655098/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 17 SBRAGIA, L. *et al.* Gastroschisis: State of the Art in Translating Experimental Research to the Bedside. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 29, p. 342-351, 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426117/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 18 BEAUJOIN, S. Insights into the etiology and embryology of gastroschisis. **Semin. Pediatr. Surg.**, v. 27, n. 5, p. 283-288, 1 Oct. 2018.
- 19 OPITZ, J. M.; FELDKAMP, M. L.; BOTTO, L. D. An evolutionary and developmental biology approach to gastroschisis. **Birth Defects Research**, v. 111, p. 294-311, 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816021/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 20 BEASLEY, S. W. Umbilicus and its extensive clinical repertoire. **J. Paediatr. Child Health**, v. 53, n. 11, p. 1123-1126, 1 Nov. 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29148196/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 21 KHAN, F. A.; HASHMI, A.; ISLAM, S. Insights into embryology and development of omphalocele. **Semin. Pediatr. Surg.**, v. 28, n. 2, p. 80-83, 1 Apr. 2019.
- 22 WILLIAMS, T. Animal models of ventral body wall closure defects: A personal perspective on gastroschisis. **American Journal of Medical Genetics**, v. 148, p. 186-191, 2008. Part C: Seminars in Medical Genetics. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655100/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 23 WORLD HEALTH ORGANIZATION; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS SURVEILLANCE AND RESEARCH. **Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies**. Geneva: WHO, 2014.
- 24 STALLINGS, E. B. *et al.* Population-based birth defects data in the United States, 2012–2016: A focus on abdominal wall defects. **Birth Defects Res.**, v. 111, n. 18, p. 1436-1447, 1 Nov. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31642616/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 25 MAI, C. T. *et al.* National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. **Birth Defects Res.**, v. 111, n. 18, p. 142-1435, 1 Nov. 2019.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580536/>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 26 KIRBY, R. S. The prevalence of selected major birth defects in the United States. **Seminars in Perinatology**. v. 41, p. 338-344, 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037343/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 27 REEFHUIS, J.; HONEIN, M. A. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta - 1968-2000: Teenager or thirty-something, who is at risk? **Birth Defects Res. Part A – Clin. Mol. Teratol.**, v. 70, n. 9, p. 572-579, Sep. 2004. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15368555/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 28 CONNER, P.; VEJDE, J. H.; BURGOS, C. M. Accuracy and impact of prenatal diagnosis in infants with omphalocele. **Pediatr. Surg. Int.**, v. 34, n. 6, p. 629-633, Jun. 2018. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5954074/](https://pmc/articles/PMC5954074/). Consultado en: 24 feb. 2021.
- 29 WILSON, R. D.; JOHNSON, M. P. Congenital abdominal wall defects: An update. **Fetal Diagnosis and Therapy**. v. 19, p. 385-398, 2004. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15305094/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 30 ANI, M. A.; KHAN, S. A. A. Omphalocele with intra abdominal anomalies. **J. neonatal Surg.**, v. 3, n. 1, p. 3, 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26023474>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 31 HEIDER, A. L.; STRAUSS, R. A.; KULLER, J. A. Omphalocele: Clinical outcomes in cases with normal karyotypes. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 190, n. 1, p. 135-141, 2004. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749649/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 32 FROLOV, P.; ALALI, J.; KLEIN, M. D. Clinical risk factors for gastroschisis and omphalocele in humans: A review of the literature. **Pediatric Surgery International**, v. 26, p. 1135-1148, 2010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809116/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 33 MARSHALL, J. et al. Prevalence, Correlates, and Outcomes of Omphalocele in the United States, 1995-2005. **Obstet. Gynecol.**, v. 126, n. 2, p. 284-293, 23 Aug. 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241416/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 34 WALLER, D. K. et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 161, n. 8, p. 745-750, Aug. 2007. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17679655/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 35 WATKINS, M. L. et al. **Maternal Obesity and Risk for Birth Defects**. 2003. Disponible en: www.aappublications.org/news. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 36 WALLER, D. K. et al. Do infants with major congenital anomalies have an excess of macrosomia? **Teratology**, v. 64, n. 6, p. 311-317, 1 Dec. 2001. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/tera.1086>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 37 VECIANA, M.; MAJOR, C. A.; PORTO, M. Prediction of an abnormal karyotype in fetuses with omphalocele. **Prenat. Diagn.**, v. 14, n. 6, p. 487-492, 1994. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7524058/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 38 NIH; GENETIC AND RARE DISEASES INFORMATION CENTER. **Trisomy 18 | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program**. 2015. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6321/trisomy-18>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 39 FIRTH, H. V.; HURST, J. A. **Clinical Genetics and Genomics (Oxford Desk Reference)**. Oxford: Oxford University Press, 2017.
- 40 LAKASING, L. et al. Current outcome of antenatally diagnosed exomphalos: an 11 year review. **J. Pediatr. Surg.**, v. 41, n. 8, p. 1403-1406, 1 Aug. 2006. Disponible en: <http://www.jpedsurg.org/article/S0022346806003149/fulltext>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 41 MASTROIACOVO, P. et al. Gastroschisis and associated defects: An international study. **Am. J. Med. Genet.**, v. 143, n. 7, p. 660-671, 1 Apr. 2007. Part A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17357116/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 42 RASMUSSEN, S. A.; FRÍAS, J. L. Non-genetic risk factors for gastroschisis. **American Journal of Medical Genetics**, v. 148, p. 199-212, 2008. Part C: Seminars in Medical Genetics. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655102/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 43 SALINAS-TORRES, V. M. et al. Familial occurrence of gastroschisis: a population-based overview on recurrence risk, sex-dependent influence, and geographical distribution. **Pediatr. Surg. Int.**, v. 34, n. 3, p. 277-282, 1 Mar. 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29335896/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 44 TORFS, C. P.; CURRY, C. J. R. Familial cases of gastroschisis in a population-based registry. **Am. J. Med. Genet.**, v. 45, n. 4, p. 465-467, 1993. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8465852/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 45 SALINAS-TORRES, V. M. et al. Genetic variants conferring susceptibility to gastroschisis: a phenomenon restricted to the interaction with the environment? **Pediatr. Surg. Int.**, v. 34, n. 5, p. 505-514, 1 May 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550988/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 46 GODWIN, K. A. et al. Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry. **Can. J. Public. Heal.**, v. 99, n. 4, p. 271-275, 2008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18767269/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 47 YANG, W.; CARMICHAEL, S. L.; SHAW, G. M. Folic acid fortification and prevalences of neural tube defects, orofacial clefts, and gastroschisis in California, 1989 to 2010. **Birth Defects Res. Part A – Clin. Mol. Teratol.**, v. 106, n. 12, p. 1032-1041, 1 Dec. 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27191125/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 48 OAKES, M. C.; PORTO, M.; CHUNG, J. H. Advances in prenatal and perinatal diagnosis and management of gastroschisis. **Semin. Pediatr. Surg.**, v. 27, n. 5, p. 289-299, 1 Oct. 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413259/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 49 KELLY, K. B.; PONSKY, T. A. Pediatric abdominal wall defects. **Surgical Clinics of North America**, v. 93, p. 1255-1267, 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24035087/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 50 CHRISTISON-LAGAY, E. R.; KELLEHER, C. M.; LANGER, J. C. Neonatal abdominal wall defects. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 16, p. 164-172, 2011. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474399/>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 51 VERLA, M. A.; STYLE, C. C.; OLUTOYE, O. O. Prenatal diagnosis and management of omphalocele. *Semin. Pediatr. Surg.*, v. 28, n. 2, p. 84-88, 1 Apr. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31072463/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 52 PAKDAMAN, R.; WOODWARD, P. J.; KENNEDY, A. Complex abdominal wall defects: appearances at prenatal imaging. *Radiographics*, v. 35, n. 2, p. 636-649, 12 Mar. 2015. Disponible en: www.rsna.org/rsnarights. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 53 WRIGHT, N. J. et al. Management and outcomes of gastrointestinal congenital anomalies in low, middle and high income countries: Protocol for a multicentre, international, prospective cohort study. *BMJ Open*, v. 9, n. 3, p. e0304522019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481373/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 54 ANYANWU, L. J. C.; ADE-AJAYI, N.; ROLLE, U. Major abdominal wall defects in the low- and middle-income setting: current status and priorities. *Pediatr. Surg. Int.*, v. 36, n. 5, p. 579-590, 1 May 2020. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7165143/](https://pmc/articles/PMC7165143/). Consultado en: 24 feb. 2021.
- 55 KUNZ, S.N. et al. Primary fascial closure versus staged closure with silo in patients with gastroschisis: a meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 48, p. 845-857, 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583145/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 56 ESTUDO COLABORATIVO LATINO-AMERICANO DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS. **Manual operacional ECLAMC**. 7. ed. Rio de Janeiro: ECLAMC, 2007. 30p.
- 57 LEDBETTER., D. J. Gastroschisis and Omphalocele. *Surgical Clinics of North America*, v. 86, p. 249-260, 2006. Disponible en: <http://www.surgical theclinics.com/article/S0039610905001702/fulltext>. Consultado en: 24 feb. 2021.

9

SÍNDROME DE DOWN

RESUMEN

OBJETIVO

Abordar temas relacionados con el Síndrome de Down (SD), describiendo su etiología, factores de riesgo, cuadro clínico y métodos de diagnóstico, con el fin de ayudar a los profesionales de la salud en el reconocimiento de este síndrome.

MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura, mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), direcciones en línea, informes y documentos oficiales.

RESULTADOS

El SD es la enfermedad genética más común que conduce a la discapacidad intelectual y existen signos y síntomas que se pueden reconocer al nacer, además de cambios prenatales que permiten sospechar. La existencia de protocolos para la atención de pacientes con SD, con intervenciones inmediatas cuando sea necesario y seguimiento de posibles problemas de salud, hace que sea imprescindible reconocer a estos pacientes lo antes posible. En el período prenatal, la ecografía obstétrica es el principal examen de sospecha de SD. Debe ir seguida de la evaluación de riesgos para todas las mujeres embarazadas, independientemente de la edad materna. Después del nacimiento, el examen físico del recién nacido por un profesional experimentado permite el diagnóstico en la mayoría de los casos.

CONCLUSIÓN

La vigilancia de alteraciones sugestivas de SD en el período pre y postnatal aumenta las posibilidades de diagnóstico precoz y la realización de medidas sanitarias en centros especializados, con una mejor calidad de vida para los pacientes y sus familiares. En este sentido, esta condición tiene gran relevancia en el contexto de la salud pública en Brasil y debe priorizarse su notificación.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas. Síndrome de Down Edad materna. Sistemas de Información. Vigilancia de la salud pública.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down (SD) es la causa genética más común de discapacidad intelectual, con una incidencia de alrededor de 1:800 a 1:1.000 nacidos vivos.^{1,2} Las personas con esta afección tienen una serie de signos y síntomas que, en la mayoría de los casos, pueden reconocerse fácilmente al nacer. Además, existen cambios que posibilitan el diagnóstico incluso en el período prenatal, permitiendo que el equipo de salud y la familia estén preparados para posibles complicaciones.³

Las personas con SD tienen un retraso en el desarrollo neuropsicomotor y un mayor riesgo de malformaciones cardíacas, problemas respiratorios, visuales, auditivos, hematológicos, gastrointestinales, endocrinológicos y dentales.⁴ El diagnóstico precoz del síndrome de Down es posible y beneficia a los pacientes que reciben intervenciones inmediatas. Por ejemplo, las anomalías cardíacas congénitas están presentes en aproximadamente la mitad de los casos y contribuyen a la morbilidad y la mortalidad.^{5,6,7} A pesar de ello, todavía hay un gran número de pacientes que son investigados de forma tardía, con pérdida en su seguimiento y manejo clínico.⁸

Existen pautas para la atención de la salud de los pacientes con SD, con pautas sobre las evaluaciones periódicas necesarias según la edad y las comorbilidades, que deben seguirse para el mejor desarrollo posible de estas personas.⁹

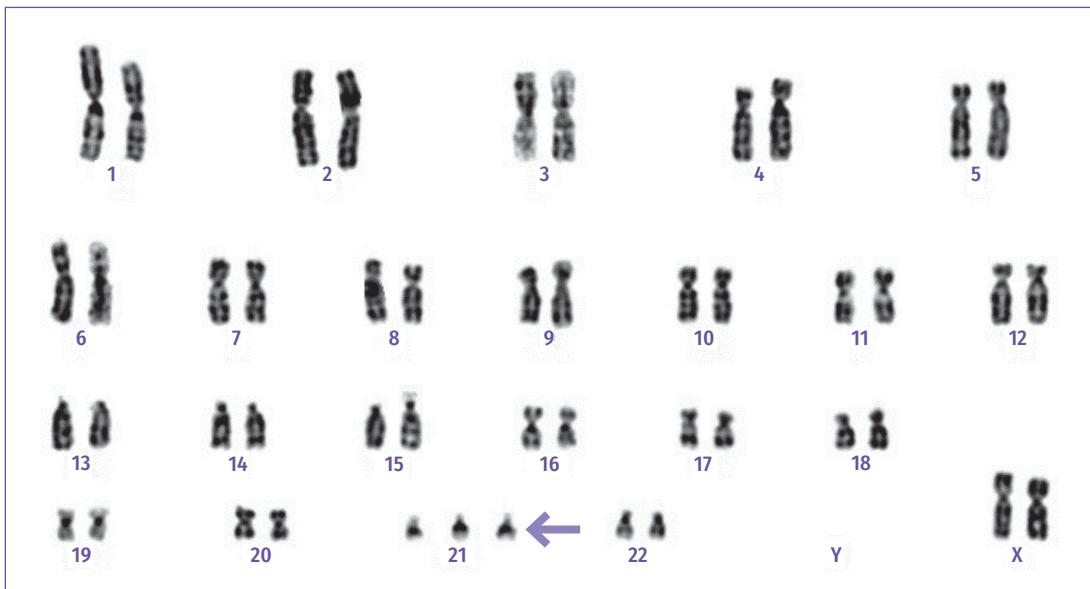
La discusión de las estrategias de vigilancia son importantes para permitir el inicio del seguimiento de salud recomendado. El objetivo de este capítulo es preparar al profesional de la salud para el reconocimiento rápido de los signos y síntomas de SD. Para ello, buscamos discutir su etiología, factores de riesgo, cuadro clínico y métodos de diagnóstico, apuntando a la sospecha clínica incluso en el período prenatal y la pronta identificación de estas pacientes al nacer para que se puedan tomar las medidas de atención lo antes posible.

ETIOLOGÍA

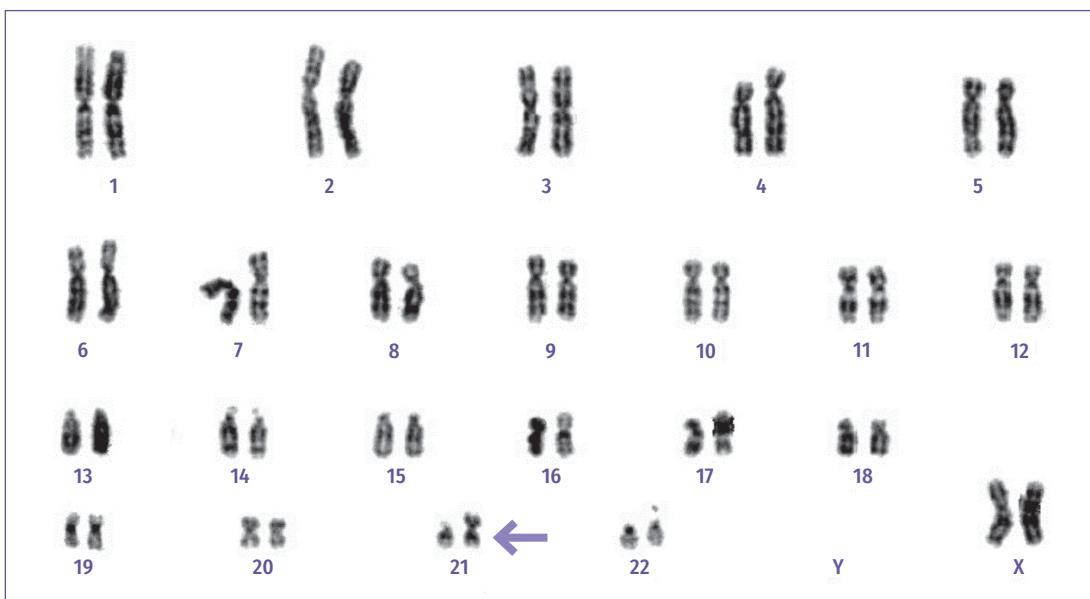
Aproximadamente el 95% de los casos de SD son esporádicos y están relacionados con la no disyunción meiótica, lo que da como resultado un cariotipo con 47 cromosomas en lugar de los 46 habituales, con 21 cromosomas adicionales, la llamada trisomía libre del cromosoma 21 (Figura 1A). En aproximadamente el 90% de estos casos, esta falla de separación ocurre en la meiosis I de los ovocitos maternos.^{10,11}

La recurrencia familiar puede estar relacionada con cambios estructurales que involucran al cromosoma 21. Entre estos cambios se encuentran las translocaciones, que representan alrededor del 3% al 4% de los casos de SD y consisten en la fusión del brazo largo de un cromosoma 21 con el brazo largo de otro cromosoma de tipo acrocéntrico (Figura 1B).⁴ Estos pacientes tienen 46 cromosomas en lugar de los 47 cromosomas que se ven en la trisomía libre.¹²

Figura 1 – Ejemplos de cariotipos de pacientes con síndrome de Down. 1A: cariotipo femenino 47,XX, + 21 que muestra trisomía libre del cromosoma 21. 1B: cariotipo femenino 46,XX, + 21, der (21; 21) (q10; q10) que muestra trisomía 21 por translocación



1A



1B

Fuente: Los autores.

En 1 a 2% de los pacientes, la etiología está relacionada con la división mitótica en las primeras etapas del desarrollo embrionario.¹³ Durante la división celular, más precisamente durante la anafase mitótica, puede ocurrir un error de separación que involucre a las cromátidas hermanas, dando como resultado dos líneas celulares: una con un complemento normal de 46 cromosomas y la otra con 47.¹⁴ Esta alteración cromosómica es la principal causa del llamado mosaicismo, ya que de un solo cigoto emergen dos o más líneas celulares distintas.¹³⁻¹⁵

Otras alteraciones cromosómicas más raras representan un pequeño porcentaje de los casos de SD. Entre ellos se encuentra la duplicación que involucra la región crítica del cromosoma 21 y otros cambios estructurales que involucran a este cromosoma.¹⁶

FACTORES DE RIESGO

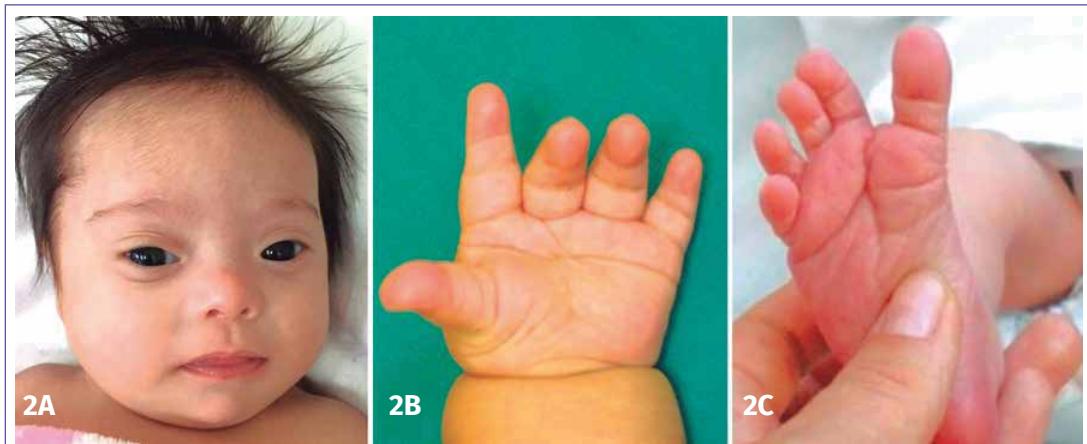
Considerando la causa más común de SD, la trisomía libre del cromosoma 21 debido a la no disyunción meiótica materna, el único factor de riesgo conocido es la edad materna avanzada.¹⁷ A medida que los ovocitos “envejecen”, aumentan las posibilidades de que se produzcan defectos disyuncionales y, por tanto, la posibilidad de SD aumenta proporcionalmente al aumento de la edad materna.^{18,19}

CUADRO CLÍNICO

En el período prenatal, algunas características observadas en la ecografía del primer (US1T) y segundo trimestre (US2T) pueden sugerir que el feto tiene alguna alteración cromosómica. Ninguno de ellos es específico, pero la combinación con otros datos clínicos, como la edad materna avanzada, aumenta el riesgo relativo, lo que indica que se deben realizar otras pruebas complementarias. En el US1T, los principales hallazgos incluyen aumento de la translucidez nucal (NT), ausencia o hipoplasia del hueso nasal y cambios en el flujo sanguíneo en el conducto venoso y la válvula tricúspide.²⁰ En el US2T, entre las 20 y las 24 semanas, estos marcadores pueden ser indicativos de una anomalía fetal, como una enfermedad cardíaca y estenosis duodenal; o un signo fenotípico como braquicefalia (aplanamiento anteroposterior del cráneo), acortamiento del fémur o flexión medial del quinto dedo de las manos (clinodactilia).^{21,22}

Después del nacimiento, en el período neonatal, los signos clínicos incluyen: hipotonía muscular (se puede ver, por ejemplo, que en lugar de asumir la posición semiflexionada, el bebé se encuentra en la posición de batracio), braquicefalia, perfil facial plano, fisuras en los párpados oblicuos hacia arriba (la esquina exterior del ojo está más elevada que la esquina interior), pliegue epicántico (pliegue de piel que cubre la esquina interior del ojo), orejas pequeñas y displásicas (desarrollo anormal de sus elementos), cuello corto con exceso de piel en la región de la nuca, protrusión de la lengua, laxitud articular, manos pequeñas, braquidactilia (dedos cortos), clinodactilia del quinto dedo, pliegue de transición palmar, diástasis del recto abdominal (distancia) y aumento de la distancia entre el primer y segundo dedos de los pies.^{9,23} En los niños mayores, otras características clínicas son significativas, incluida la baja estatura y el retraso en el desarrollo neuropsicomotor.⁹ La Figura 2 muestra algunas de las características observadas en la exploración física en personas con SD.

Figura 2 – Características observadas en la exploración física en personas con SD 2A: cabello fino y liso, hendiduras palpebrales inclinadas hacia arriba, epicanto, puente nasal bajo, lengua protuberante, cuello corto; 2B: manos pequeñas, braquidactilia, pliegue de transición palmar; 2C: mayor distancia entre el primer y segundo dedos del pie



Fuente: Adaptado de la aplicación GBDDC. <https://globalbirthdefects.tghn.org/download-birth-defects-surveillance-app/>

Los pacientes también pueden tener otros hallazgos clínicos como anomalías cardíacas congénitas, hipotiroidismo, trastornos de las vías respiratorias, problemas respiratorios y auditivos, trastornos autoinmunes, complicaciones oncológicas y hematológicas, cambios musculoesqueléticos (dislocación de la cadera, inestabilidad atlantoaxial) y otros trastornos del neurodesarrollo como convulsiones convulsivas y autismo.¹⁶

DIAGNÓSTICO

En prenatal

Existe una amplia variedad de enfoques de detección descritos para el SD prenatal. Estos incluyen la detección del primer trimestre (evaluación con US1T y marcadores séricos); detección del segundo trimestre; y análisis de ADN fetal libre en sangre materna.²⁴

El cribado del primer trimestre se suele realizar entre la undécima y la decimocuarta semana de gestación y debe incluir evaluación ecográfica con medición de TN, evaluación del hueso nasal y del conducto venoso.²⁵ Además del examen ecográfico, en algunos países se realiza el perfil bioquímico durante este período, con la medición en sangre materna de gonadotropina β-coriónica humana libre (β -hCG libre) y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A).²⁶ El riesgo de trisomías cromosómicas se puede estimar a partir de los resultados de las pruebas realizadas junto con otros factores maternos, como la edad y los antecedentes previos de aneuploidía.^{24,27} El riesgo debe calcularse mediante algoritmos específicos, como los de la Fetal Medicine Foundation (<https://fetalmedicine.org/research/assess/trisomies>), que considera una probabilidad superior a 1: 100 de aneuploidía fetal como de alto riesgo; riesgo intermedio entre 1: 100 y 1: 1.000 y riesgo bajo menor de 1:1.000.²⁸

Independientemente de la estimación del riesgo después de este examen, todas las mujeres embarazadas deben someterse a US2T para evaluar las anomalías estructurales, ya que se pueden identificar los marcadores ecográficos. Estos marcadores tienen diferentes grados de asociación con la trisomía 21 y no pueden usarse solos para confirmar o excluir el diagnóstico.²⁴

En 2011 se introdujo la técnica de cribado de ADN fetal libre (cfDNA), que utiliza el análisis de fragmentos de cfDNA en la circulación materna, identificables alrededor de la novena y décima semana de gestación y, a diferencia del seguimiento de marcadores, se puede realizar hasta el final del embarazo.²⁹ El cribado de trisomías en embarazos únicos mediante cfDNA en sangre materna tiene limitaciones, pero tiene una alta sensibilidad a las principales aneuploidías de los autosomas (13, 18 y 21) y cromosomas sexuales (X e Y), pudiendo detectar alrededor del 99% de los fetos con trisomía 21, siendo superior a los otros métodos de detección del SD, tanto en términos de capacidad de detección como de tasas más bajas de falsos positivos.^{24,30}

Ninguna de las pruebas descritas son pruebas diagnósticas y los pacientes con resultado positivo en la prueba de detección de aneuploidía fetal deben someterse a una consulta de asesoramiento genético y considerar la posibilidad de una investigación con pruebas diagnósticas confirmatorias invasivas en un servicio de medicina fetal como biopsia de velloSIDADES coriónicas, amniocentesis o cordocentesis para realizar una prueba de cariotipo.²⁴ El uso de técnicas invasivas para el diagnóstico de SD en el período prenatal está indicado para mujeres embarazadas que tienen un riesgo relativo elevado, identificado en las pruebas de cribado, mayor a los riesgos asociados a los métodos de diagnóstico, considerando la experiencia y habilidad del médico que realiza el procedimiento son factores considerables para reducir el riesgo de pérdida fetal.³¹

En el posparto

Después del nacimiento, el reconocimiento de las características clínicas es esencial para el diagnóstico. No existen criterios definitorios, pero cuantas más características se reconocen, mayor es la seguridad para la definición del diagnóstico. En lo Cuadro 1 se resumen los principales signos clínicos del SD en el período neonatal según el segmento corporal y se puede utilizar como guía para la exploración física del recién nacido.

Cuadro 1 – Principales signos clínicos del síndrome de Down en el período neonatal según segmento corporal

| SIGNOS CLÍNICOS | |
|----------------------|--|
| GERAL | |
| Piel | Cutis marmorata |
| Tono | Hipotonía |
| CRÁNEO Y CARA | |
| Aspecto | Braquicefalia |
| | Cabello fino, liso y escaso |
| | Implantación capilar posterior baja |
| | Cuello corto con exceso de piel en la nuca |
| Ojos | Hendidura del párpado oblicua |
| | Epicanto |
| | Manchas de Brushfield (puntos blancos en el iris) |
| Orejas | Bajo implantadas pequeñas y/o displásicas |
| Nariz | Pequeña puente nasal baja |
| Boca | Protrusión de la lengua |
| TRONCO | |
| Tórax | Anomalías cardíacas congénitas (más frecuentes los defectos del tabique auriculoventricular y ventricular) |
| Pared abdominal | Diastasis del recto abdominal Hernia umbilical |
| MIEMBROS | |
| Superiores | Braquidactilia |
| | Clinodactilia del quinto dedo |
| | Manos pequeñas |
| | Pliegue de palma de transición |
| Inferiores | Aumento de la distancia entre el primer y segundo dedos del pie |
| | Pliegue en flexión entre el primer y segundo dedos del pie |

Fuente: Los autores.

Si bien el diagnóstico de SD después del nacimiento es principalmente clínico, es necesario realizar una prueba de cariotipo para determinar si la causa es un cambio estructural o un error por no disyunción, ya que este resultado es fundamental para determinar el riesgo de recurrencia y asesoramiento genético.^{16,23}

Además, el diagnóstico puede ser un desafío en bebés prematuros, ciertos grupos étnicos y en algunos casos de mosaicismo.^{16,23} En los casos en los que el examen físico no es definitivo, el examen citogenético (cariotipo) se vuelve fundamental para establecer el diagnóstico.⁹

PREVENCIÓN

Para la prevención primaria del SD, la única medida conocida es la concepción a una edad materna más joven, cuando esto sea posible. Pero existen varias medidas de prevención secundaria y terciaria como la atención prenatal, la corrección quirúrgica de anomalías congénitas asociadas y la estimulación temprana para permitir un mejor desarrollo.²³ Este libro tiene un capítulo específico que presenta con más detalle la prevención de anomalías congénitas.

ASESORAMIENTO GENÉTICO

En los casos de SD por trisomía libre del cromosoma 21, se debe estimar la probabilidad de recurrencia considerando la influencia de la edad materna.¹³

Cuando el SD ocurre debido a un cambio estructural desequilibrado en el cariotipo, como los causados por translocaciones, el riesgo de recurrencia depende de si uno de los padres es portador de la translocación equilibrada.³¹ Así, para el asesoramiento genético de personas con SD por alteración estructural, es obligatoria una investigación con examen del cariotipo de los padres, y la edad materna no influye en esta etiología.^{32,33}

DISCUSIÓN

El SD es la alteración cromosómica más común en humanos y existen medidas de prevención y pautas para monitorear la salud de las personas con esta condición.⁹ Así, la seguridad en el reconocimiento de signos y síntomas permite no solo un mejor manejo de los problemas de salud asociados al síndrome, sino también una mayor tranquilidad en la comunicación con los padres sobre el diagnóstico o sospecha clínica.

Durante el período prenatal, en la atención que brinda el Sistema Único de Salud (SUS), para los embarazos considerados de riesgo habitual, se espera realizar una ecografía obstétrica, preferiblemente en el primer trimestre, con indicación de encaminamiento para servicios de medicina fetal si hay hallazgos que sugieran síndrome genético.³⁴ En el seguimiento de embarazos de alto riesgo, las pruebas invasivas están indicadas si se sospecha SD.³⁵

Sin embargo, los análisis de sangre materna para detectar aneuploidías no están incluidos en la rutina de la investigación prenatal en el SUS, incluso para mujeres embarazadas mayores de 35 años.^{34,35} El análisis de cfDNA es actualmente más ventajoso en términos de técnica para el cribado de SD, siendo superior en sensibilidad y especificidad en comparación con otros métodos de cribado serológico, además de no tener riesgo de pérdida fetal.²⁹

Estudio de la efectividad del cálculo del riesgo gestacional de aneuploidías utilizando los marcadores evaluados en la US1T (TN, hueso nasal, conducto venoso e insuficiencia tricuspidia) en combinación con la edad materna para todas las gestantes, seguido de pruebas diagnósticas invasivas en el grupo considerado alto riesgo y análisis por cfDNA para las mujeres embarazadas de riesgo intermedio demostraron que se trata de un enfoque coherente, especialmente para los casos de SD, con una tasa de detección de alrededor del 96%.³⁶

Se sabe que alrededor de 130 millones de personas - 62% de la población brasileña - utilizan el SUS como sistema de salud y, en 2013, alrededor del 74% de los brasileños no tenían seguro médico y la asistencia privada llegaba solo al 5% de la población más pobre.^{37,38} Por tanto, considerar la incorporación de pruebas serológicas de cribado de anomalías cromosómicas por parte del SUS, en función del riesgo detectado por ecografía, es una medida adecuada para incrementar la sospecha en el período prenatal. La incorporación de la tecnología cfDNA por parte del SUS, en los servicios de referencia en medicina fetal/embarazo de alto riesgo, permitiría un cribado más preciso en gestantes con riesgo relativo considerado aumentado para aneuploidías tras evaluación con US1T, opción que merece estudios de costo -beneficio determinar criterios para su implementación en Brasil por parte del SUS.

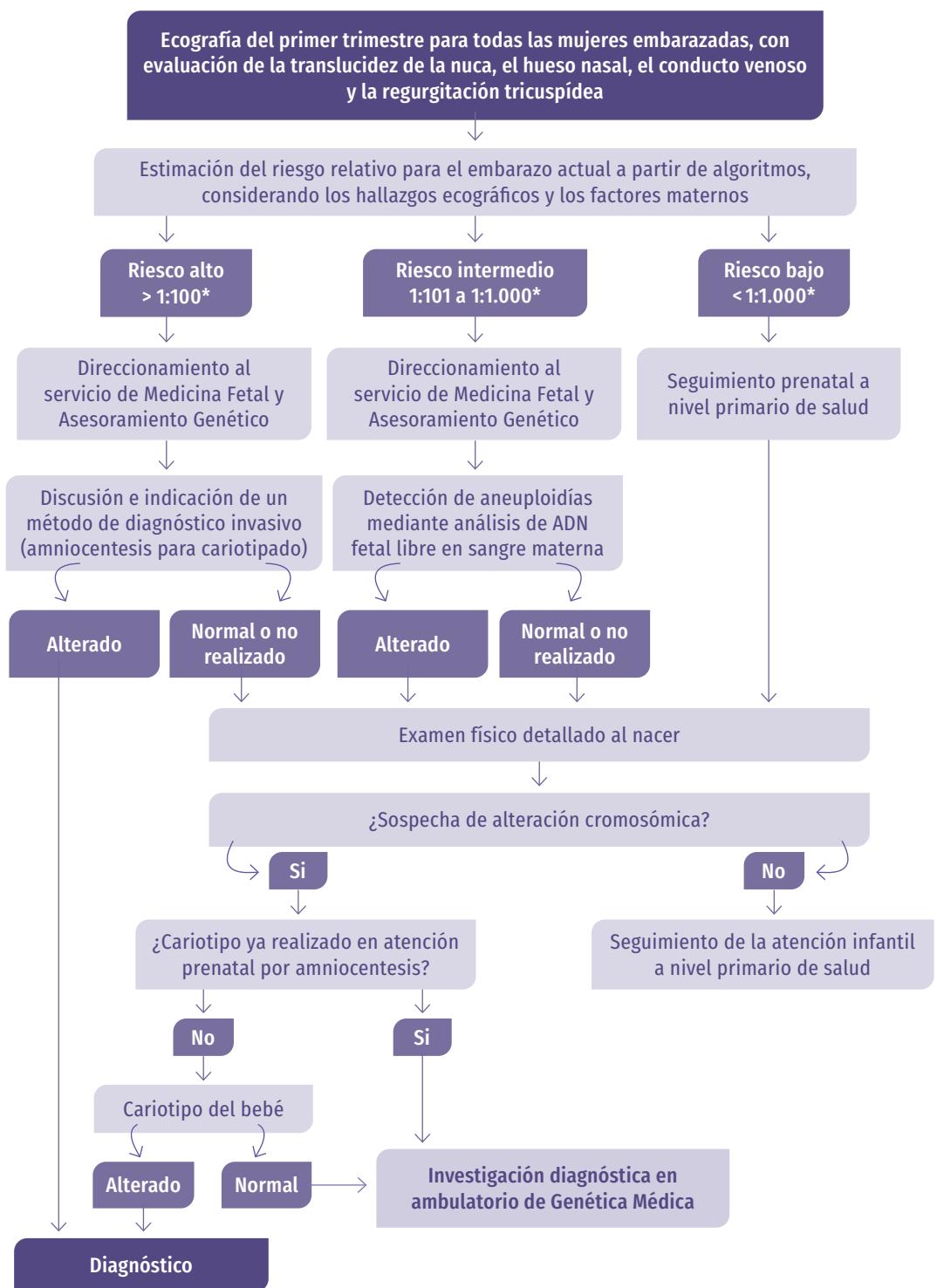
La evaluación con US2T puede incrementar el diagnóstico de anomalías fetales y, por tanto, servir de advertencia. Por ejemplo, en casos de anomalías congénitas del corazón, la frecuencia de anomalías cromosómicas encontradas puede llegar al 23% (con una media del 9%, aproximadamente 12 veces más frecuente que en personas sin cardiopatía), siendo la más frecuente la trisomía libre del cromosoma 21.³⁹

Para la vigilancia después del nacimiento, es fundamental la formación en la identificación de los signos característicos del SD en el período neonatal. Es necesario no solo conocer, sino también familiarizarse con los posibles signos clínicos y saber que las características siempre deben evaluarse juntas para establecer el diagnóstico.

Además, la comunicación del diagnóstico o sospecha debe hacerse de manera adecuada y lo antes posible y muchos padres reportan descontento con el momento en que recibieron la noticia.^{13,40} La formación de equipos de pediatría y obstetricia - generalmente el primero en tener contacto con el bebé para reconocer las características, diagnosticar y hablar con la familia sobre el SD de forma segura y sensible es fundamental.

Dadas estas consideraciones, la Figura 3 muestra un diagrama de flujo con los enfoques que proponemos para la operacionalización de la vigilancia del SD en Brasil.

Figura 3 – Diagrama de flujo con las conductas propuestas para la operacionalización de la vigilancia del síndrome de Down en Brasil



Fuente: Los autores.

*Valores considerados de alto, intermedio y bajo riesgo según el programa de *Fetal Medicine Foundation*.²⁸

Las acciones planificadas para mejorar la atención de las personas con anomalías congénitas en América Latina necesitan el apoyo del gobierno e incluyen la capacitación de los profesionales de la salud y el estímulo para buscar atención por parte de los pacientes para reducir complicaciones.⁴¹ En este sentido, esta revisión narrativa tuvo como objetivo discutir los aspectos del SD y señalar los principales hallazgos en la atención prenatal y posparto con el fin de difundir el conocimiento y proponer medidas para incrementar la vigilancia de este síndrome en Brasil.

¿CÓMO REGISTRAR?

El SD, al igual que las otras AC que se tratan en este libro, debe registrarse en los campos 6 y 41 de la Declaración de Nacido Vivo. En el campo 41, no solo se debe describir el SD, sino también la presencia de enfermedad cardíaca u otra anomalía concomitante.

Los CIEs para SD pueden variar según la alteración citogenética. Sin embargo, lo más común es utilizar CIE-10:Q90.

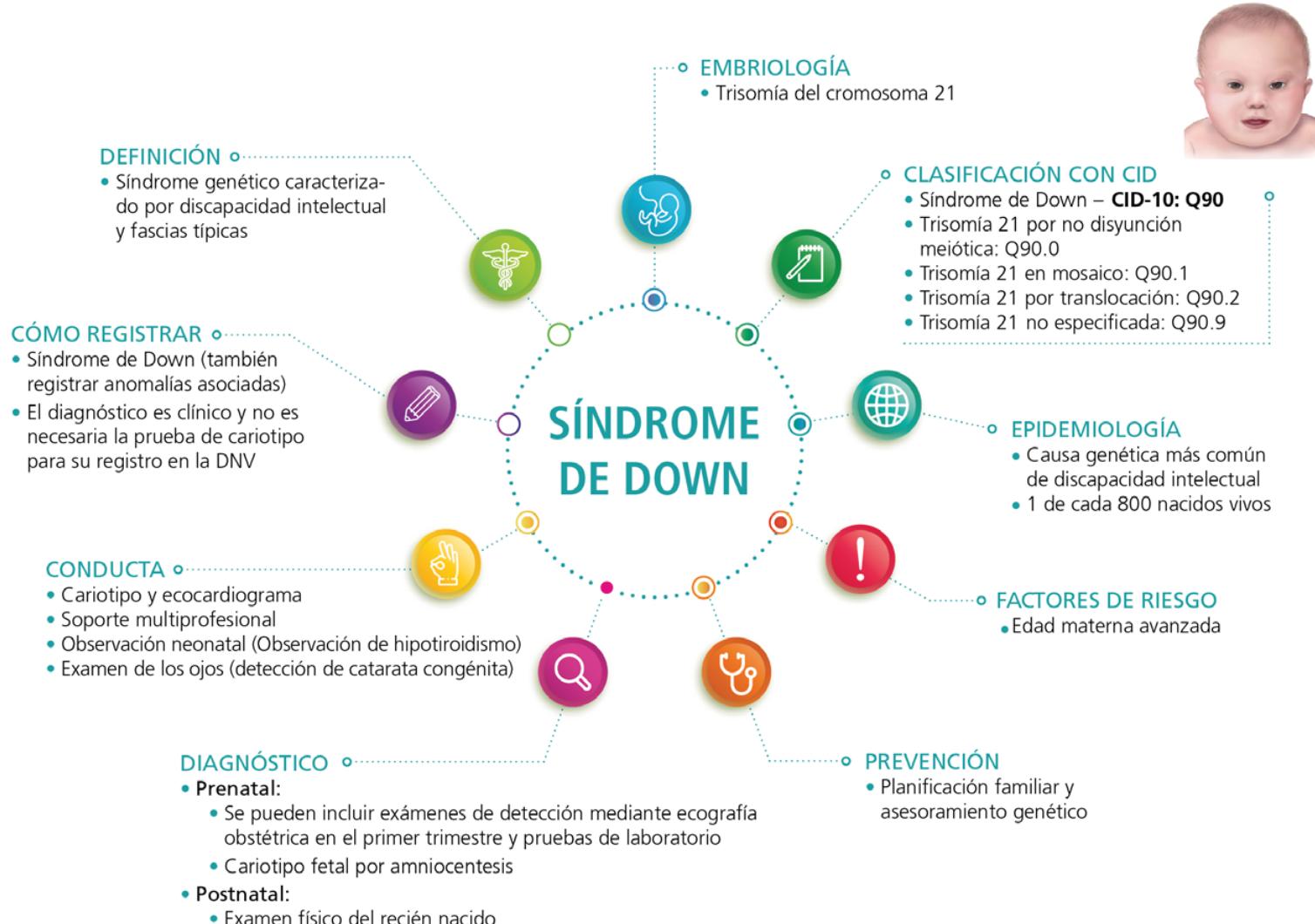
Si ya se dispone de otros datos (resultado del cariotipo), se pueden utilizar:

- ▶ Q90.0 Trisomía 21, no disyunción meiótica
- ▶ Q90.1 Trisomía 21, mosaicismo (no disyunción mitótica)
- ▶ Q90.2 Trisomía 21, translocación
- ▶ Q90.9 Síndrome de Down no especificado

PARA RECORDAR

- ▶ El SD no es una enfermedad rara y es la causa genética más común de discapacidad intelectual.
- ▶ La edad materna avanzada es un factor de riesgo conocido y aumenta las posibilidades de tener un niño con SD, pero alrededor del 50% de los niños nacen de madres menores de 35 años.
- ▶ Existen pruebas en el período prenatal que pueden llevar a sospechar un diagnóstico incluso antes del nacimiento. El examen físico del recién nacido por un profesional experimentado permite el diagnóstico clínico después del nacimiento en la mayoría de los pacientes y el cariotipo no es necesario para la confirmación en estos casos, pero es fundamental para el asesoramiento genético.
- ▶ El Ministerio de Salud proporciona pautas de atención para personas con síndrome de Down en https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf

INFOGRAFÍA



Fuente: Los autores. Infografía/imagenes – WHO/CDC/ICBD. Design original Emphasis Design, Anomalías Congénitas/Vigilancia RS, adaptado SVS.

REFERENCIAS

- 1 HUGHES-MCCORMACK, L. A. et al. Birth incidence, deaths and hospitalisations of children and young people with down syndrome, 1990-2015: Birth cohort study. *BMJ Open*, v. 10, n. 4, p. 1-9, 2020.
- 2 GRAAF, G.; BUCKLEY, F.; SKOTKO, B. G. Estimates of the Live Births , Natural Losses, and Elective Terminations with Down Syndrome in the United States. *Am. J. Med. Genet. A.*, v. 167A, n. 4, p. 756-767, Apr. 2015.
- 3 DRISCOLL, D. A.; GROSS, S. Prenatal Screening for Aneuploidy. *N. Engl. J. Med.*, v. 360, n. 24, p. 2556-2562, 11 Jun. 2009. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp0900134>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 4 BULL, M. J. et al. Clinical report - Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*, v. 128, p. 393-406, 2011. Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-1605. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 5 GARG, V. et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited. *Circulation*, v. 138, n. 21, p. e653-e711, 20 Nov. 2018.
- 6 PALADINI, D. et al. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, v. 15, n. 2, p. 104-108, Feb. 2000.
- 7 FREEMAN, S. B. et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, v. 80, n. 3, p. 213-217, 1998.
- 8 MOURATO, F. A.; VILLACHAN, L. R. R.; MATTOS, S. S. prevalência e perfil das Cardiopatias congénitas e hipertensão pulmonar na Síndrome de Down em serviço de cardiologia pediátrica prevalencia y perfil de las cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar en la Síndrome de Down en servicio de cardiología . *Rev. Paul. Pediatr.*, v. 32, n. 2, p. 159-163, 2014.
- 9 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down**, v. 1, 2013. 60 p. Disponible en: www.saude.gov.br. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 10 GHOSH, S.; FEINGOLD, E.; DEY, S. K. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. *Am. J. Med. Genet.*, v. 149A, n. 7, p. 1415-1420, 1 Jul. 2009. Part A. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.32932>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 11 NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson – Genética Médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2008. 525 p.
- 12 AMSTERDAM, K. H-V. et al. Isochromosome 21q is overrepresented among false-negative cell-free DNA prenatal screening results involving Down syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, v. 26, n. 10, p. 1490-1496, 2018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-018-0188-1>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 13 SHEETS, K. B. et al. Practice Guidelines for Communicating a Prenatal or Postnatal Diagnosis of Down Syndrome: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J. Genet. Couns.*, v. 20, n. 5, p. 432-441, 27 Oct. 2011. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10897-011-9375-8>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 14 TAYLOR, T. H. et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. **Human Reproduction Update**, v. 20, Issue 4, p. 571-581, Jul./Aug. 2014. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article/20/4/571/2952661>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 15 ROBBERECHT, C. et al. Meiotic errors followed by two parallel postzygotic trisomy rescue events are a frequent cause of constitutional segmental mosaicism. **Mol. Cytogenet.**, v. 5, n. 1, p. 19, 10 Apr. 2012. Disponible en: <http://molecularcytogenetics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1755-8166-5-19>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 16 BULL, M. J. Down Syndrome. Ropper AH, editor. **N. Engl. J. Med.**, v. 382, n. 24, p. 2344-2352, 11 Jun. 2020. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1706537>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 17 VRANEKOVIĆ, J. et al. Down Syndrome: Parental Origin, Recombination, and Maternal Age. **Genet. Test. Mol. Biomarkers**, v. 16, n. 1, p. 70-73, 1 Jan. 2012. Disponible en: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2011.0066>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 18 COPPEDÈ, F. Risk factors for Down syndrome, **Archives of Toxicology**, v. 90, p. 2917-2929, 2016. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-016-1843-3>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 19 HASSOLD, T.; HUNT, P. To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy, v., **Nature Reviews Genetics**, v. 2, n. 4, p. 280-291, 2001. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/35066065>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 20 KAGAN, K. O. et al. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 36, n. 5, p. 542-547, 1 Nov. 2010. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.7663>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 21 VOS, F. I. et al. Facial profile markers of Down syndrome in the second and third trimesters of pregnancy. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 46, n. 2, p. 168-173, 1 Aug. 2015. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.14720>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 22 NICOLAIDES, K. H. **O exame ultra-sonográfico entre 11-13 +6 semanas**. 2004.
- 23 GUPTA, N. A.; KABRA, M. Diagnosis and management of Down syndrome. **Indian. J. Pediatr.**, v. 81, n. 6, p. 560-567, 15 Oct. 2014. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-013-1249-7>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 24 AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. **Obstet. Gynecol.**, v. 133, n. 76, p. 168-186, 2019.
- 25 PEIXOTO, S. **Manual de Assistência Pré-Natal**. ©2017. Disponible en: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/manual-de-assistencia-pre-natal/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 26 ANTENATAL care for uncomplicated pregnancies. 2008. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg62. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 27 FONSECA, E. B. et al. Rastreamento de aneuploidias no primeiro trimestre de gestação: evolução da idade materna à avaliação do DNA fetal livre no sangue materno. *Femina*, v. 42, n. 2, p. 87-93, 2014.
- 28 ABIB, L. P. A.; SÁ, R. A. M.; PEIXOTO-FILHO, F. M. First-trimester combined screening test for aneuploidies in Brazilian unselected pregnancies: Diagnostic performance of fetal medicine foundation algorithm. *Rev. Bras. Ginecol. e Obstet.*, v. 40, n. 7, p. 384-389, 2018.
- 29 BENN, P. et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat. Diagn.*, v. 35, n. 8, p. 725-734, 1 Aug. 2015. Disponível en: <http://doi.wiley.com/10.1002/pd.4608>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 30 GIL, M. M. et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, v. 50, n. 3, p. 302-314, 1 Sep. 2017. Disponível en: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.17484>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 31 WULFF, C. B. et al. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, v. 47, n. 1, p. 38-44, 1 Jan. 2016. Disponível en: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.15820>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 32 OXFORD MEDICINE. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 2011. Disponível en: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195375336.001.0001/med-9780195375336>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 33 KOLGEÇI, S. et al. Original Paper Cytogenetic Study in Children with Down Syndrome Among Kosova Albanian Population Between. *Biolab-Zafi" IVF*, n. 2, p. 131-135, 2013.
- 34 RIO GRANDE DO SUL. Secretaria de Estado da Saúde. Departamento de Ações em Saúde. Departamento de Assistência Hospitalar e Ambulatorial. Assessoria Técnica de Planejamento. Guia do pré-natal na Atenção Básica. Porto Alegre: Secretaria de Estado da Saúde, 2018.
- 35 BRASIL. Ministério da Saúde. *Gestação de Alto Risco: Manual Técnico*. Brasília, DF: MS. 2012. Disponível en: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 36 KAGAN, K. O.; WRIGHT, D.; NICOLAIDES, K. H. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free <sc>DNA</sc> testing. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, v. 45, n. 1, p. 42-47, 28 Jan. 2015. Disponível en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.14691>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 37 CASTRO, M. C. et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *The Lancet*, v. 394, p. 345-356, 2019. Disponível en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673619312437/fulltext>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 38 MULLACHERY, P.; SILVER, D.; MACINKO, J. Changes in health care inequity in Brazil between 2008 and 2013. *Int. J. Equity Health*, n. 1, p. 140, 17 Dec. 2016. Disponível en: <http://equityhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-016-0431-8>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 39 TREVISAN, P. *et al.* Congenital heart disease and chromossomopathies detected by the karyotype. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 32, n. 2, p. 262-271, 2014.
- 40 SKOTKO, B. G.; CAPONE, G. T.; KISHNANI, P. S. Postnatal diagnosis of Down syndrome: Synthesis of the evidence on how best to deliver the news. **Pediatrics**, v. 124, n. 4, p. e751-758, 1 Oct. 2009. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/e751>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 41 ZARANTE, I. *et al.* A consensus statement on birth defects surveillance, prevention, and care in Latin America and the Caribbean. **Rev. Panam. Salud Pública**, v. 43, p. 1-6, 2019.

10

PREVENCIÓN DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

RESUMEN

OBJETIVO

Describir el estado del arte en la prevención de anomalías congénitas. Esta revisión ofrece una revisión crítica y personal de los autores.

MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura, mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), direcciones en línea, informes y documentos oficiales.

RESULTADOS

Para la prevención de las AC, no solo a nivel primario, sino también a nivel secundario y terciario, su adecuado registro es fundamental. Conocer la frecuencia, tipo y gravedad de las anomalías y su distribución permite planificar estrategias con diferentes enfoques como, por ejemplo, intensificación del programa de vacunación, educación/preconcepción y orientación prenatal para la creación e implementación de centros de referencia. Evitar el consumo de alcohol durante el embarazo es una medida importante para prevenir las AC y la discapacidad intelectual. El control de las enfermedades maternas es importante en la prevención primaria y secundaria de las AC.

CONCLUSIÓN

Las anomalías congénitas se encuentran entre las principales causas de mortalidad neonatal e infantil, enfermedades crónicas y discapacidad, impactando a nivel individual y familiar, el sistema de salud y la sociedad. En este sentido, las anomalías congénitas son condiciones de gran relevancia en el contexto de la salud pública, y para la estructuración de sus estrategias de prevención efectivas se requiere una vigilancia epidemiológica fortalecida.

PALABRAS CLAVES

Prevención primaria. Prevención secundaria. Prevención terciaria. Anomalías congénitas Vigilancia epidemiológica.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas (AC) se encuentran entre las principales causas de mortalidad neonatal e infantil, enfermedades crónicas y discapacidad, impactando a nivel individual y familiar, el sistema de salud y la sociedad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 8 millones de recién nacidos en el mundo anualmente nacen con un defecto severo o anomalía congénita y 3 millones mueren antes de los 5 años. En América Latina, las AC causan alrededor del 20% de las muertes en niños menores de 5 años y uno de cada cinco bebés muere por defectos de nacimiento durante los primeros 28 días de vida.^{1,2}

Aproximadamente el 70% de las AC pueden evitarse o minimizarse sus efectos con acciones preventivas, especialmente en los países de ingresos medios. Medidas como la vacunación, la fortificación de los alimentos y la atención prenatal pueden aliviar la carga asociada con muchas de estas anomalías. El seguimiento de las variaciones geográficas y temporales también contribuye a la planificación estratégica de las acciones de salud pública. Las medidas de prevención de las AC requieren una variedad de estrategias que incluyen la provisión de atención médica para mujeres, recién nacidos y niños. En este sentido, las estrategias que promueven la atención y prevención de las AC son factibles, rentables y deben ser una prioridad dentro de las políticas públicas de salud.^{1,3-5}

Las recomendaciones generales para la atención y prevención de las AC pueden estar enfocadas a reducir el riesgo, mejorar la atención y formar a los profesionales de la salud y la sociedad civil,^{1,3-12} como sigue.

REDUCCIÓN DE RIESGO

- ▶ Educar a la comunidad, los profesionales y trabajadores de la salud, los responsables de políticas públicas, los medios de comunicación y otras partes interesadas sobre las AC y sobre las oportunidades para una atención y prevención eficaces.
- ▶ Promover la planificación familiar permitiendo que las parejas decidan cuándo quieren tener a sus hijos, planeando el intervalo entre embarazos, el número de hijos, las edades a las que quieren formar una familia completa y reduciendo los embarazos no deseados.
- ▶ Asegurar una dieta sana y equilibrada durante el período reproductivo mediante una ingesta adecuada de macronutrientes, una amplia gama de micronutrientes y fortificación cuando sea necesario. Especial atención al consumo de sustancias teratogénicas como la ingesta de alcohol.
- ▶ Optimizar la salud materna mediante el control de enfermedades infecciosas y crónicas asociadas con un mayor riesgo de AC.
- ▶ Capacitar a los profesionales de la salud en el reconocimiento de las causas y el cuidado de los niños con AC.

- ▶ Realizar un examen físico sistemático de todos los recién nacidos por profesionales de la salud capacitados para el reconocimiento antes del alta hospitalaria o clínica.
- ▶ Ofrecer servicios de salud infantil adecuados para el cuidado de bebés con AC.
- ▶ Establecer sistemas de vigilancia y monitoreo de defectos de nacimiento comunes para una evaluación sólida de las intervenciones nacionales y locales.
- ▶ Empoderar y apoyar a la sociedad en AC.

MEJORAS EN LOS SERVICIOS DE SALUD

- ▶ Promover la formación de los profesionales de la salud que trabajan directa o indirectamente con AC con relación a los fundamentos y reconocimiento de tales anomalías, causas y cuidados de los niños con AC y la garantía de exámenes físicos de todos los recién nacidos por profesionales de la salud capacitados antes del alta hospitalaria.
- ▶ Asegurar servicios médicos previos a la concepción para ayudar a las mujeres y sus parejas a alcanzar el nivel óptimo de salud y bienestar físico y mental durante el embarazo, así como promover un parto normal y saludable para el bebé. Estos servicios deben incluir exámenes genéticos.
- ▶ Garantizar servicios y tratamientos efectivos para las AC, que incluyen cirugía, medicamentos, modificaciones dietéticas y servicios de rehabilitación cuando sea necesario.
- ▶ Brindar apoyo psicosocial a las familias promoviendo una mayor comprensión de las AC y vigilando el crecimiento y desarrollo de los niños con AC.

CAPACITAR A LA SOCIEDAD SOBRE LAS AC

- ▶ Educar a la sociedad sobre AC y cómo las familias pueden maximizar las posibilidades de un embarazo saludable haciendo un seguimiento con los profesionales de la salud.
- ▶ Fortalecer los lazos de la sociedad a través de la promoción de grupos de apoyo a pacientes y familiares y organizaciones no gubernamentales, con acceso a la atención de alta calidad para el paciente centrado en la familia, incluida la facilitación de la conciencia comunitaria, profesional y educativa; y la promoción de una mayor financiación para la investigación de las causas de las enfermedades congénitas.
- ▶ Formar a los profesionales sanitarios en los fundamentos de la genética médica. Esta formación debe incluir el diagnóstico de trastornos congénitos comunes antes del nacimiento y al nacer; tratamiento, cuando sea posible, en el ámbito de la atención primaria de salud; reconocimiento de la necesidad de derivación o remisión para tratamiento especializado; asesoramiento genético básico, incluidas las mejores prácticas para comunicar información médica a los padres y apoyo para las familias que tienen un hijo o que tienen un mayor riesgo de tener un hijo con una enfermedad congénita. El asesoramiento genético tiene como objetivo permitir que quienes son asesorados tomen decisiones autónomas sobre su salud, de acuerdo con sus creencias religiosas y éticas.

- ▶ Establecer servicios de salud para ayudar a las familias a lograr un bienestar y una salud física y mental óptimas y facilitar un embarazo y un parto saludables. Estos servicios incluyen la vacunación contra la rubéola; detección del riesgo de enfermedades congénitas genéticas, parcialmente genéticas y teratogénicas y asesoramiento sobre salud mental, incluida la identificación y el apoyo para la depresión.
- ▶ Implementar exámenes médicos previos a la concepción o prenatales para identificar a las familias en riesgo de tener un bebé con trastornos de la hemoglobina; síndrome de Down; incompatibilidad de tipo de sangre; infecciones congénitas de transmisión sexual como la sífilis, el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus del herpes simple, y malformaciones estructurales, en particular defectos del tubo neural.
- ▶ Evitar la exposición a factores de riesgo, buscar un diagnóstico precoz y una atención adecuada, minimizar las complicaciones, debe ser una parte constante de la planificación estratégica del gobierno.

La prevención de las AC puede tener lugar en tres niveles de atención. La prevención primaria es preconcepcional y previene la aparición de la anomalía; el secundario es prenatal e impide el nacimiento de un embrión o feto con AC; el terciario es posnatal y evita las complicaciones derivadas de las AC, proporcionando una mejor calidad de vida. La Figura 1 también muestra los pasos importantes en diferentes momentos de la vida para la prevención de AC.

Figura 1 – Oportunidades y acciones de por vida para la prevención de anomalías congénitas



Fuente: Los autores.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria de muchos defectos congénitos es factible ya que muchos de los factores de riesgo están bien establecidos. Las estrategias para evitarlos incluyen programas educativos dirigidos a la comunidad, como la sensibilización sobre el uso de medicamentos solo con su prescripción y el tratamiento adecuado de enfermedades crónicas para mujeres en edad fértil. La investigación científica es importante ya que permite la identificación de nuevos factores de riesgo o nuevos aspectos de factores conocidos. La educación constante sobre los daños causados por el alcohol y el tabaco es fundamental (Cuadro 1).

Cuadro 1 – Estrategias de prevención primaria para anomalías morfológicas congénitas y pérdidas embrionarias/fetales

| ESTRATEGIA | ANOMALÍA CONGÉNITA | REFERENCIAS |
|---|---|-----------------|
| Suplementación con ácido fólico periconcepcional, preferiblemente semanas antes | <ul style="list-style-type: none">• Defectos en el cierre del tubo neural• Anomalías cardíacas• Anomalías del sistema urogenital• Labio hendido• Anomalías de las extremidades inferiores | 7,18-22 |
| Evitar la ingesta de alcohol | <ul style="list-style-type: none">• Síndrome de alcoholismo fetal• Hernia diafragmática• Gastrosquisis• Defecto de cierre del tubo neural | 7,9,18,21,23 |
| Cesación de tabaquismo y otras drogas | <ul style="list-style-type: none">• Labio hendido• Defectos en el cierre del tubo neural• Anomalías cardíacas• Restricción del crecimiento intrauterino• Gastrosquisis• Anomalías de las extremidades inferiores | 7,9,10,18,19,21 |
| Prevenir la obesidad y cambios metabólicos asociados | <ul style="list-style-type: none">• Defecto de cierre del tubo neural• Anomalías cardíacas | 7,10,21 |
| Vacunación y medidas de comportamiento destinadas a prevenir la exposición a patógenos (limpieza correcta de los alimentos, lavado correcto de manos, no compartir objetos con personas posiblemente contaminadas, entre otros) | <p>Depende del patógeno y de cuándo ocurrió la exposición:</p> <ul style="list-style-type: none">• Muerte fetal y aborto• Microcefalia y otros cambios del sistema nervioso central• Anomalías oculares• Anomalías cardíacas• Anomalías craneoencefálicas | 7-10,21,24,25 |

continua

| ESTRATEGIA | ANOMALÍA CONGÉNITA | REFERENCIAS |
|--|--|--------------|
| Vacunación y medidas de comportamiento destinadas a prevenir la exposición a patógenos (limpieza correcta de losalimentos, lavado correcto de manos, no compartir objetos con personas posiblemente contaminadas, entre otros) | <ul style="list-style-type: none"> • Restricción del crecimiento intrauterino • Anomalías del sistema nervioso central • Otras anomalías congénitas | 7,9,10,18,21 |
| Evitar la exposición a contaminantes ambientales. | <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías cardíacas • Defecto de cierre del tubo neural y otros cambios del sistema nervioso central • Labio hendido • Hipospadias • Anomalías del sistema respiratorio • Anomalías del sistema urogenital • Anomalías del sistema gastrointestinal • Anomalías del sistema musculoesquelético • Hemangioma y linfangioma • Anomalías cromosómicas • Muerte fetal y aborto | 7,9,10,18,21 |

Fuente: Los autores.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria de las anomalías congénitas morfológicas sigue estando muy restringida, ya que la mayoría de las anomalías congénitas no cuentan con un tratamiento que evite por completo las secuelas. Cirugías intrauterinas por defectos de cierre del tubo neural (mielomeningocele) ya son una realidad y muestran formas prometedoras de prevención secundaria de los problemas asociados a esta anomalía. Asimismo, el diagnóstico precoz de algunos defectos cardíacos congénitos permite intervenciones quirúrgicas eficaces.

Un grupo importante de anomalías que no implican cambios morfológicos pueden detectarse mediante pruebas específicas. El Programa Nacional de Tamizaje Neonatal (PNTN) es un ejemplo exitoso de prevención secundaria de una serie de deficiencias, pero está fuera del alcance de este capítulo, que se centra en las anomalías morfológicas. Pero incluso en el PNTN, la pequeña prueba cardíaca es capaz de identificar anomalías cardíacas congénitas graves que son capaces de una intervención quirúrgica eficaz.

El diagnóstico prenatal seguido de la interrupción del embarazo en fetos con anomalías congénitas se considera una de las modalidades de prevención secundaria. En Brasil, legalmente solo la anencefalia se incluye en esta categoría.

PREVENCIÓN TERCIÁRIA

La prevención terciaria es aquella que se hace en la etapa posnatal y tiene como objetivo rehabilitar, resocializar y evitar las complicaciones derivadas, en este caso, de las AC, con el objetivo de mejorar no solo la supervivencia sino también su calidad de vida. Se trata de procedimientos médicos, tecnología disponible, detección precoz y atención multidisciplinaria, según las necesidades de cada individuo, sin olvidar el bienestar psicológico de la familia. Lo Cuadro 2 proporciona algunos ejemplos de prevención terciaria para algunas de las anomalías tratadas en este volumen. Es importante enfatizar, una vez más, que el diagnóstico precoz de la AC y el registro adecuado permitirán la derivación oportuna a este tipo de prevención, permitiendo la organización de la red de atención, contribuyendo a mejores resultados.

Cuadro 2 – Ejemplos de prevención terciaria de anomalías congénitas

| TIPO DE ANOMALIA | TIPO DE PREVENCIÓN | MOTIVO |
|---------------------------------------|--|---|
| Fisuras orofaciales | Evaluación otorrinolaringológica periódica | Retención de líquidos en el oído medio y pérdida auditiva |
| | Tratamiento de ortodoncia | Ausencia de algunos dientes o desalineación |
| Síndrome de Down | Dosificación hormonal periódica | Alteración del funcionamiento de la glándula tiroides |
| | Estimulación temprana | Retraso en el desarrollo psicomotor |
| Defectos en el cierre del tubo neural | Hidrocefalia | Acumulación de líquido cefalorraquídeo en los ventrículos |
| | Autocateterismo y/o medicamentos | Incontinencia urinaria |

Fuente: Los autores.

REGISTROS DE VIGILANCIA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

En los últimos años, se ha desarrollado un número significativo de sistemas/programas de vigilancia de las AC, particularmente después de la tragedia causada por el uso de talidomida en la década de 1960. Estos programas tienen como objetivo principal el seguimiento y diagnóstico de las AC con el fin de implementar estrategias de prevención y tratamiento lo antes posible.^{3,13}

En general, los sistemas de vigilancia se pueden clasificar como basados en la población o basados en hospitales. Los sistemas basados en la población investigan las AC desde el nacimiento en la población que reside en un área específica. Los hospitalarios diagnostican casos de AC en hospitales, maternidades o determinados lugares cuya cobertura corresponde a partos ocurridos en esos lugares. Dentro de la vigilancia hospitalaria, también existe la vigilancia centinela, generalmente implementada en lugares específicos con el objetivo de obtener evaluaciones más ágiles de la ocurrencia de un resultado gestacional. Los sistemas pueden respaldar la vigilancia en un área restringida dentro de un país, todo el país, o contemplar datos de diferentes países.^{3,7,14-16}

Una revisión narrativa publicada recientemente identificó seis redes de colaboración internacional para la vigilancia de anomalías congénitas: International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR); European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT); British and Irish Network of Congenital Anomaly Researchers (BINOCAR); Red Latinoamericana de Malformaciones Congénitas (ReLAMC); South- East Asia Region's Newborn and Birth Defects Database (SEAR-NBBD) e Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Estas redes incluyen 98 programas presentes en 58 países diferentes de todos los continentes, excepto África. Estas redes tienen características diferentes, pero todas comparten el objetivo común de promover la vigilancia de las AC.³

Brasil es un miembro histórico de la red ECLAMC (<http://www.eclamc.org/port/index.php>).^{7,17} ECLAMC es un programa cuyo principal objetivo es realizar la investigación clínica y epidemiológica de los factores de riesgo para las AC en centros latinoamericanos. Este programa utiliza una metodología de casos y controles, es decir: cada recién nacido con AC (caso) se empareja con el siguiente recién nacido sin malformaciones, del mismo sexo y en el mismo hospital (control). El ECLAMC incluye 12 países de América Latina. El ECLAMC fue la primera red creada y la longevidad de los registros permite que esta red formule tendencias temporales para la frecuencia de AC, lo que ha contribuido a los avances en el área de AC. Otro punto fuerte de esta red es el modelo igualitario y voluntario de esta organización. Esto significa que los hospitales no están obligados a informar datos periódicamente y los profesionales sanitarios implicados se consideran investigadores y codirectores del programa, con igual acceso a los datos recopilados. En este sentido, ECLAMC promueve la investigación relacionada con las AC, brinda manuales de prevención primaria y secundaria y ofrece una herramienta en línea (Atlas de Navegación de Anomalías Congénitas) que asocia el nombre de la malformación con el código de la Décima Revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados a Salud (CIE-10) con imágenes de las malformaciones más comunes.³

La red ReLAMC se creó en 2016 en el contexto de la posepidemia de microcefalia vinculada a la infección congénita por el virus Zika en el noreste de Brasil. El objetivo de ReLAMC es poner a disposición datos epidemiológicos actualizados sobre las AC derivadas de los registros hospitalarios y poblacionales de América Latina de los países participantes. La red incluye diez fuentes de registros, cinco de las cuales con cobertura nacional, cuatro subnacionales y una multinacional – ECLAMC. Es de destacar que ReLAMC extraña los propósitos de ECLAMC, al incluir registros de bases de datos de población.^{3,16}

¿CÓMO REGISTRAR?

Para los recién nacidos vivos, es importante inscribirse en la Declaración de Nacido Vivo, comenzando por el campo 6 del bloque I. En este lugar se debe marcar Sí, si el niño presenta algún tipo de anomalía, independientemente de que sea mayor o menor. A continuación, en el campo 41 del bloque VI, se deben describir todas las anomalías presentes, sin jerarquías ni intento de agruparlos en síndromes. La codificación cualificada de las anomalías descritas debe ser realizada preferentemente en un segundo momento por personas capacitadas para esta función. Por lo tanto, cuanto mejor se describa la anomalía, mejor será el trabajo de codificación.

PARA RECORDAR

- ▶ Para la prevención de las AC, no solo a nivel primario, sino también a nivel secundario y terciario, su adecuado registro es fundamental.
- ▶ Conocer la frecuencia, tipo y gravedad de las anomalías y su distribución permite planificar estrategias con diferentes enfoques, como por ejemplo, intensificación del programa de vacunación, educación/preconcepción y orientación prenatal para la creación e implementación de centros de referencia.
- ▶ Evitar el consumo de alcohol durante el embarazo es una medida importante para prevenir AC y la discapacidad intelectual.
- ▶ El control de las enfermedades maternas es importante en la prevención primaria y secundaria de la AC.

REFERENCIAS

- 1 CHRISTIANSON, A.; HOWSON, C. P.; MODELL, B. **March of Dimes - Global Report on Birth Defects**. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation, 2006. Disponible en: <https://www.marchofdimes.org/global-Report-on-Birth-Defects-the-Hidden-Toll-of-Dying-and-Disabled-Children-Full-Report.Pdf>. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 2 ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Nascidos com defeitos congênitos:** histórias de crianças, pais e profissionais de saúde que prestam cuidados ao longo da vida. 2020. Disponible en: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6117:nascidos-com-defeitos-congenitos-historias-de-criancas-pais-e-profissionais-de-saude-que-prestam-cuidados-ao-longo-da-vida&Itemid=820. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 3 CARDOSO-DOS-SANTOS, A. C. et al. International collaboration networks for the surveillance of congenital anomalies: a narrative review. **Rev. do Sist. Único Saúde do Bras.**, v. 29, n. 4, p. 14, 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000400003>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 4 DARMSTADT, G. L. et al. Prevention of congenital disorders and care of affected children: a consensus statement, **JAMA Pediatrics**, v. 170, p. 790-793, 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27366873/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 5 WALANI, S. R.; BIERMANN, J. March of Dimes Foundation: Leading the way to birth defects prevention. **EHESP Presses**, v. 38, p. 12, 2017. Disponible en: <http://publichealthreviews.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40985-017-0058-3>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 6 HII, L-Y.; SUNG, C-A.; SHAW, S. W. Fetal surgery and stem cell therapy for meningomyelocele. **Curr. Opin. Obstet. Gynecol.**, v. 32, n. 2, p. 147-151, 1 Apr. 2020. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/GCO.0000000000000614>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 7 CASTILLA, E. E.; ORIOLI, I. M. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. **Community Genet.**, v. 7, n. 2-3, p. 76-94, 2003.

- 8 TARUSCIO, D. et al. Primary prevention of congenital anomalies: Special focus on environmental chemicals and other toxicants, maternal health and health services and infectious diseases. In: **ADVANCES in Experimental Medicine and Biology**. New York: LLC, 2017. p. 301-322. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214580/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 9 TARUSCIO, D. et al. Primary prevention as an essential factor ensuring sustainability of health systems: the example of congenital anomalies. **Ann. Ist. Super. Sanita**, v. 55, n. 3, p. 258-264, 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553320/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 10 TARUSCIO, D. et al. Primary Prevention of Congenital Anomalies: Recommendable, Feasible and Achievable. **Public Health Genomics**, v. 18, p. 184-191, 24 Apr. 2015. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/379739>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 11 BRASIL. Ministério da Saúde. **Agenda de compromissos para a saúde integral da criança e redução da mortalidade infantil**. Brasília, DF: MS, 2004.
- 12 BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional da Triagem Neonatal**. Brasília, DF: MS, 2020. Disponible en: <https://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal>. Consultado en: 19 feb. 2021.
- 13 BERMEJO-SÁNCHEZ, E. et al. Value of sharing and networking among birth defects surveillance programs: an ICBDSR perspective. **J. Community Genet.**, v. 9, n. 4, p. 411-415, 1 Oct. 2018.
- 14 POLETTA, F. A.; GILI, J. A.; CASTILLA, E. E. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC): A Model for Health Collaborative Studies. **Public Health Genomics**, v. 17, n. 2, p. 61-67, 2014. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/356568>. Consultado en: 21 ene. 2021.
- 15 INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS SURVEILLANCE AND RESEARCH. **Annual Report – 2014**. Rome: ICBDSR Centre, 2014. Disponible en: http://www.icbdsr.org/wp-content/annual_report/Report2014.pdf. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 16 ORIOLI, I. M. et al. The Latin American network for congenital malformation surveillance: ReLAMC. **Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.**, v. 184, n. 4, p. 1078-1091, 1 Dec. 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33319501/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 17 FERNÁNDEZ, N. et al. ECLAMC study: Prevalence patterns of hypospadias in South America: Multi-national analysis over a 24-year period. **Int. Braz. J. Urol.**, v. 43, n. 2, p. 325-334, 2017. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382017000200325&lng=en&nrm=iso&tlang=en. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 18 BALDACCI, S. et al. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: A review of recent epidemiological evidence. **Epidemiol. Prev.**, v. 42, n. 3-4, p. 1-34, 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066535/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 19 JOUBERT, B. R. et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 98, n. 4, p. 680-696, 7 Apr. 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040690/>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 20 VAN GOOL, J. D. et al. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: a review. **Reproductive Toxicology**, v. 80, p. 73-84, 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777755/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 21 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Congenital anomalies**. Geneva: WHO, 2016. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>. Consultado en: 12 jul. 2020.
- 22 DOUGLAS, Wilson R. et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. **J. Obstet. Gynaecol. Canada**, v. 37, n. 6, p. 534-549, 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26334606/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 23 MESQUITA, M. A.; SEGRE, C. A. M. Congenital malformations in newborns of alcoholic mothers. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 461-466, Dec. 2010. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000400461&lng=en&nrm=iso&tlang=en. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 24 NAING, Z. W. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: A review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 56, p. 9-18, 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391432/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 25 BOUTHRY, E. et al. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. **Prenat. Diagn.**, v. 34, n. 13, p. 1246-1253, 1 Dec. 2014. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/pd.4467>. Consultado en: 24 feb. 2021.

PARTE II

**INFORMES DE EXPERIENCIA
Y HERRAMIENTAS PARA LA
VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA**

11

DE LA EMERGENCIA
EN SALUD
PÚBLICA POR LA
MICROCEFALIA
A LA VIGILANCIA
DE ANOMALÍAS
CONGÉNITAS: LA
EXPERIENCIA DEL
MINISTERIO DE
SALUD DE BRASIL

RESUMEN

OBJETIVO

Informar la experiencia de la respuesta a la Emergencia de Salud Pública de Importancia Nacional (Espin) por el cambio en el patrón de ocurrencia de microcefalia en Brasil, desde la perspectiva del Ministerio de Salud (MS), así como sus antecedentes y acciones continuas en la post-emergencia.

MÉTODO

Para apoyar la discusión, se realizó un análisis de los documentos oficiales publicados por el MS, de 2015 a 2020, incluyendo normativas legales, protocolos, boletines epidemiológicos y otras publicaciones. Para caracterizar la prevalencia de anomalías congénitas (ACs) del cerebro, ojo y microcefalia al nacer, en los períodos pre, durante y post-emergencia, se analizaron registros SINASC entre 2000 y 2019. Los nacidos vivos (NVs) confirmados con Síndrome Congénito por el virus del Zika (SCZ) en el período durante y post-emergencia (2015 a 2019) fueron analizados utilizando el Registro de Eventos de Salud Pública (Resp-Microcefalia).

RESULTADOS

Se presentaron las acciones tomadas y las estrategias adoptadas por el MS en respuesta a Espin, así como la continuidad de las acciones en el período post-emergencia. Entre 2000 y 2014, la prevalencia de microcefalia al nacer mostró cierta estabilidad, con un promedio anual de 164 casos registrados en SINASC. En 2015, la prevalencia de microcefalia al nacer fue de 5,83 casos por cada 10.000 NVs, siendo incluso mayor en 2016, con 7,96 casos por cada 10.000 NVs. Hubo un aumento en el número de casos de SCZ desde agosto de 2015, alcanzando un pico en diciembre (437 NVs con SCZ). Se observó una segunda ola en el segundo semestre de 2016. Entre 2017 y 2019, la cantidad de casos disminuyó nuevamente, pero continúan ocurriendo nuevos casos de SCZ en el país.

DISCUSIÓN

En el período post-emergencia se hizo patente la necesidad de mantener la vigilancia activa de los nuevos casos de SCZ que continúan apareciendo en el país, además de la urgente necesidad de implementar un programa nacional de vigilancia de anomalías congénitas.

PALABRAS CLAVE

Infección por virus Zika. Microcefalia. Emergencias. Salud pública. Vigilancia de la salud pública.

INTRODUCCIÓN

La microcefalia es una anomalía congénita que suele reflejar no solo el tamaño del cerebro, sino también cambios, en mayor o menor grado, en las estructuras cerebrales, y los niños con microcefalia suelen tener deterioro cognitivo y motor.^{1,2} En este sentido, el seguimiento de los casos de microcefalia al nacimiento es fundamental para reconocer la existencia y aumento de factores de riesgo, así como para delinear mejor las acciones dirigidas a la atención de la salud de las personas con esta patología.

La microcefalia se define tradicionalmente a partir de la circunferencia de la cabeza, utilizando como punto de corte una medida inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la media para la misma edad y sexo, en relación con un estándar de referencia.^{1,3} Cuando la medición está por debajo de tres desviaciones estándar de la media, la microcefalia se considera grave.¹ Para el diagnóstico de microcefalia, se recomienda tomar la medida del perímetro cefálico en la sala de partos, al nacer, y repetir después de 24 horas.⁴ Los valores obtenidos deben registrarse en tablas de crecimiento craneal, que permiten la comparación con valores de referencia y el seguimiento de la curva de crecimiento del niño.⁴

Los factores etiológicos de la microcefalia pueden ser genéticos, ambientales o incluso multifactoriales. Las causas genéticas incluyen anomalías cromosómicas y alteraciones genéticas. Las causas ambientales pueden ser: infecciones maternas durante el embarazo, que incluyen sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes (STORCH); enfermedades y afecciones maternas, como diabetes no controlada, desnutrición, entre otras; y exposición a sustancias teratogénicas, como alcohol, radiación, entre otras. La combinación de diferentes factores genéticos y ambientales configura una etiología multifactorial.^{5,6}

En 2016, el virus Zika (ZIKV) fue reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un teratógeno humano.⁷ Los cambios congénitos provocados por el ZIKV, que incluyen microcefalia, calcificaciones intracraneales, atrofia cerebral, entre otros, comenzaron a componer un cuadro fenotípico llamado Síndrome Congénito por el virus del Zika (SCZ).⁸

En Brasil, los primeros casos sospechosos de infección por ZIKV se notificaron en octubre de 2014 en el estado de Rio Grande do Norte como un brote de erupción de origen desconocido.⁹ El 29 de abril de 2015, el ZIKV fue identificado por primera vez en casos en el estado de Bahía.¹⁰ Concomitante a su confirmación, hubo un aumento en el número de hospitalizaciones por manifestaciones neurológicas en el país.¹¹

En octubre de 2015, los informes clínicos indicaron un aumento en el número de bebés con microcefalia al nacer en el noreste de Brasil, donde también se produjo la circulación del ZIKV.¹² En ese momento, se sugirió una posible asociación entre estos dos eventos. A partir de esto, varios estudios comenzaron a investigar la posible asociación entre el ZIKV y la aparición de microcefalia, así como otras anomalías congénitas. Inicialmente, se demostró que el ZIKV era capaz de atravesar la barrera placentaria y hematoencefálica, infectando embriones o fetos en desarrollo y, en muchos casos, provocando una serie de anomalías o pérdida del embarazo.¹³

La detección del virus, su material genético y antígenos, en tejidos cerebrales de casos con infección congénita por ZIKV y en tejidos placentarios de abortos tempranos, proporcionó una evidencia más sólida de la asociación entre la infección por ZIKV y los casos de microcefalia.¹³⁻¹⁵ Finalmente, características muy particulares de la microcefalia mostraron un patrón sindrómico diferente al asociado previamente a esta anomalía congénita, sugiriendo un agente etiológico infeccioso que antes no existía en nuestro medio.¹⁶

En ese contexto, este capítulo tuvo como objetivo informar la experiencia de la respuesta a la Emergencia de Salud Pública de Importancia Nacional (Espin) por el cambio en el patrón de ocurrencia de microcefalia en Brasil, desde la perspectiva del Ministerio de Salud (MS), así como sus antecedentes y acciones continuas en la post-emergencia.

MÉTODOS

Se realizó un análisis de los documentos oficiales publicados por el MS, de 2015 a 2020, incluyendo normativas legales, protocolos, boletines epidemiológicos y otras publicaciones. El marco legal para la declaración de Espin de alteración en el patrón de ocurrencia de microcefalia en Brasil fue la Ordenanza No. 1.813, del 11 de noviembre de 2015. Este fue el primer Espin declarado en Brasil desde 2011, cuando esta modalidad fue regulada por el gobierno federal. Oficialmente, Espin se cerró el 30 de julio de 2017 con la publicación de la Ordenanza No. 1.682. Se describieron los principales hechos que precedieron a la declaración de Espin (período de preemergencia), la respuesta a Espin entre noviembre de 2015 y julio de 2017 (período de emergencia), y la continuidad de las acciones del MS en el período de posemergencia (2017 a 2020).

Para caracterizar la ocurrencia de anomalías congénitas en Brasil en el período preemergencia, se utilizaron datos del Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (Sinasc). Los registros fueron seleccionados con base a la descripción del médico, en la Declaración de Nacido Vivo (DNV), de las anomalías congénitas identificadas al momento del nacimiento. Posteriormente, las anomalías se codificaron utilizando la décima revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados a la Salud (CIE-10). Se seleccionaron registros que mencionan los códigos Q00-Q07 y Q10-Q15 para estimar la prevalencia al nacer de anomalías congénitas del cerebro y los ojos, respectivamente, posiblemente asociadas con la infección congénita por ZIKV, según lo propuesto por Paixão et al.¹⁷ Para estimar la prevalencia de microcefalia al nacer, se seleccionaron registros que mencionaban el código Q02. Se utilizaron las bases de datos públicas de Sinasc, puestas a disposición por el MS en el enlace: <https://bit.ly/3b3ZLQc>.

Para describir la prevalencia de SCZ en Brasil, en los períodos durante y post-emergencia (2015 a 2019), se analizaron datos del Registro de Eventos en Salud Pública (Resp-Microcefalia). Las prevalencias se calcularon utilizando como denominador todos los nacidos vivos registrados en SINASC, durante el período de estudio, por 10.000. Para el análisis se utilizó los softwares R Studio, Tabwin y Excel.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La alerta

La Secretaría de Salud del Estado de Pernambuco (SES/PE) detectó un aumento inesperado de recién nacidos con microcefalia en el estado¹¹ y notificó a la Secretaría de Vigilancia Sanitaria (SVS) del MS el **22 de octubre de 2015**. El cambio sin precedentes en el patrón de ocurrencia de microcefalia en recién nacidos y su grave impacto en la salud pública cumplieron con los criterios del Reglamento Sanitario Internacional (RSI-2005)¹¹, lo que llevó al MS a notificar a la OMS el **23 de octubre de 2015**.

Poco después se iniciaron las investigaciones de campo, que incluyeron la participación del Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde (EpiSUS). Las imágenes de microcefalia de los recién nacidos eran compatibles con los resultados de una infección congénita; además, hubo reportes de casos de erupciones cutáneas en las madres de estos niños durante el embarazo. Este episodio sugirió una posible relación entre el aumento de casos de microcefalia y la ocurrencia de ZIKV en Pernambuco.¹⁸

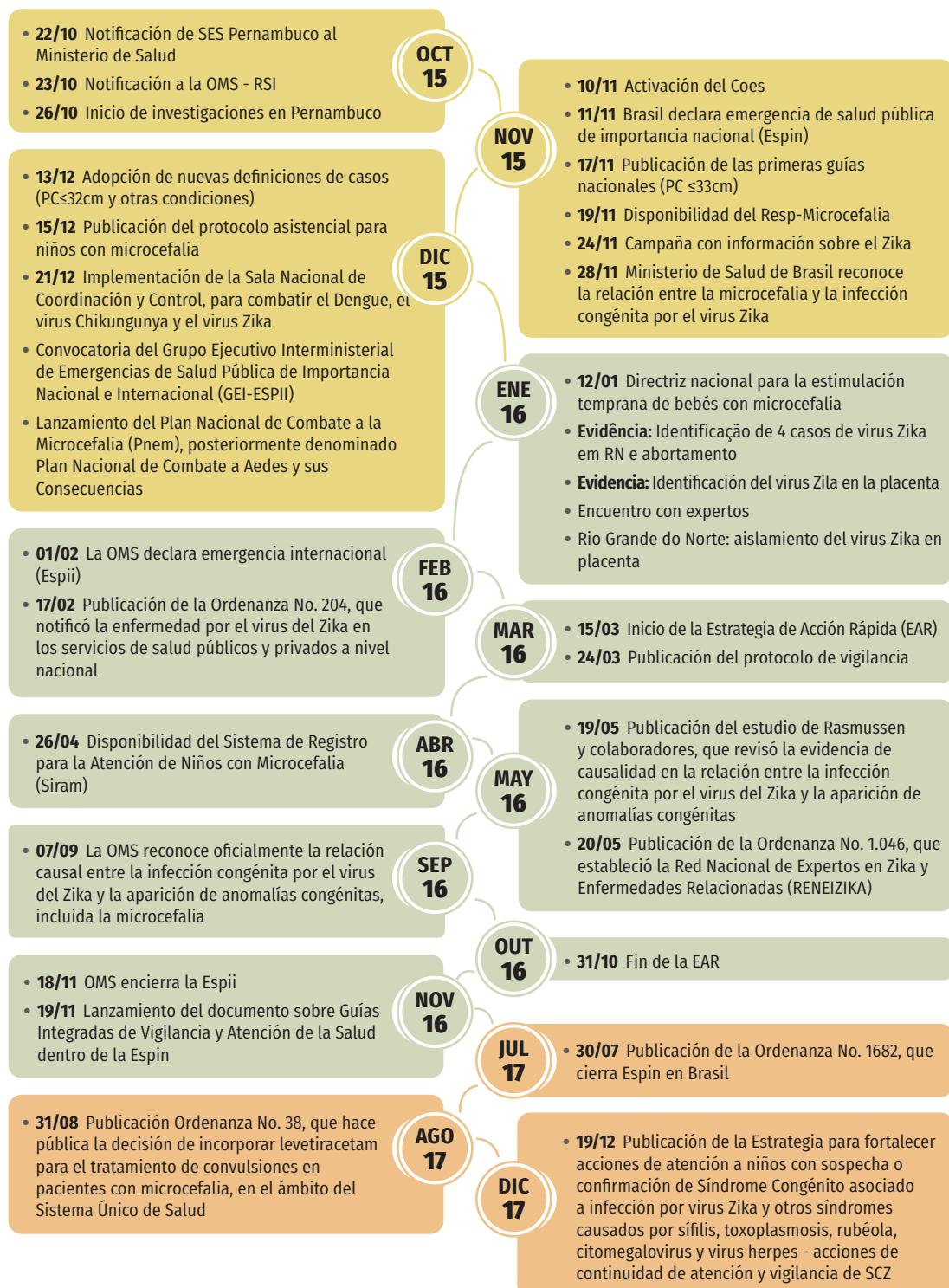
También se comenzaron a observar informes de un aumento en el número de casos de microcefalia en otros estados de Brasil. El 10 de noviembre de 2015 se estableció el Centro de Operaciones de Emergencias Sanitarias (Coes), bajo la gestión de la SVS y con la participación de directivos de diferentes sectores del MS, así como especialistas en diversas áreas. Coes tiene como objetivo promover una respuesta coordinada a través de la articulación e integración de los actores involucrados. Su estructura permite el análisis de datos e información para apoyar la toma de decisiones de los gerentes y técnicos, en la definición de estrategias y acciones adecuadas y oportunas para enfrentar emergencias de salud pública.¹⁹

En la primera reunión de Coes, celebrada el 10 de noviembre de 2015, los responsables del MS, en colaboración con expertos de diferentes áreas, recomendaron la declaración de Espin. Entonces, en 11 de noviembre de 2015, fue publicado para Ordenanza No. 1.813, que declaró a Espin en Brasil y estableció oficialmente el Centro de Operaciones de Emergencias (COE) como un mecanismo de gestión nacional coordinada de respuesta a emergencias a nivel nacional.

La respuesta a la emergencia nacional

La Figura 1 presenta un cronograma con los principales eventos relacionados con la respuesta a emergencias, en Brasil y en un contexto internacional.

Figura 1 – Cronología de eventos relacionados con emergencias de salud pública por cambio de patrón de ocurrencia de microcefalia en Brasil, 2015-2017



Fuente: Los autores.

En **17 de noviembre de 2015**, se publicaron las primeras guías nacionales de vigilancia, adoptando un perímetro cefálico ≤ 33 cm como definición de caso para ambos sexos, considerando la medida al nacer. En ese momento, se decidió adoptar una definición de caso más sensible para la vigilancia, diferente a la definición internacional de microcefalia, con el fin de permitir una mayor captura de casos sospechosos.³⁶ Con la evolución del conocimiento, esta definición sufrió cambios a lo largo del tiempo, volviéndose cada vez más específica (Cuadro 1). Las primeras definiciones adoptaron el mismo punto de corte para ambos sexos, lo que llevó a una mayor captación de casos femeninos, ya que las niñas tienden a tener un perímetro cefálico, en promedio, más pequeño que los niños, pero dentro de la normalidad. Este hallazgo llevó a la adopción de un punto de corte específico para cada sexo, considerando los estándares internacionales de la OMS y el estudio Intergrowth 21st.^{20,21}

Cuadro 1 – Definiciones de casos de microcefalia al nacer adoptadas a lo largo del tiempo

| PERÍODO | PUNTO DE CORTE PARA RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO | PUNTO DE CORTE PARA RECIÉN NACIDOS PREMATUROS |
|---|--|--|
| 17 de noviembre a 12 de diciembre de 2015 | ≤ 33 cm para ambos sexos | ≤ 3 er percentil de Fenton ²² por edad gestacional y sexo |
| 13 de diciembre de 2015 a 12 de marzo de 2016 | ≤ 32 cm para ambos sexos | ≤ 3 er percentil de Fenton ²² por edad gestacional y sexo |
| 13 de marzo de 2016 al presente | <-2 desviaciones estándar (estándares de la OMS) ²⁰ ($<31,5$ cm para niñas y $31,9$ cm para niños) | <-2 desviaciones estándar de la referencia Intergrowth ²¹ por edad gestacional y sexo |

Fuente: Adaptado de França et al.³⁷

En **19 de noviembre de 2015**, el MS puso a disposición un formulario electrónico para el registro de casos sospechosos de microcefalia, denominado Resp-Microcefalia.²³ El formulario recomendó el seguimiento integrado de la vigilancia y atención de las condiciones relacionadas con las infecciones durante el embarazo, identificadas en la atención prenatal, en el parto y en la puericultura. Al tratarse de un formulario abierto, cualquier profesional sanitario puede reportar un caso sospechoso de microcefalia directamente en Resp-Microcefalia. Estos registros fueron posteriormente evaluados por los equipos de vigilancia, quienes fueron los encargados de investigar, clasificar y concluir estos casos.

Con la implementación de los Coes nacionales y el establecimiento de la Resp-Microcefalia, se construyeron procesos de vigilancia y se difundieron a la red de alerta y respuesta a emergencias conformada por los Centros de Información Estratégica de Vigilancia en Salud (Cievs), presentes en todos los estados y capitales del país.

El **28 de noviembre de 2015**, el MS reconoció la asociación entre la infección congénita por ZIKV y la aparición de microcefalia y otros cambios en el sistema nervioso central. El MS había sido informado por el Instituto Evandro Chagas sobre la identificación de ZIKV en muestras de sangre y tejido de un bebé con microcefalia y otras anomalías congénitas, nacido en el estado de Ceará. Brasil fue pionero en reconocer esta relación, a partir de la información de la vigilancia epidemiológica nacional y de la identificación de ZIKV en muestras de bebés con anomalías.^{24,25}

El **15 de diciembre de 2015**, el MS publicó la primera versión de un documento con lineamientos de acción para la atención de la mujer en edad fértil, gestante y posparto y recién nacido con microcefalia, titulado *Protocolo de atención médica y respuesta a la aparición de microcefalia relacionada con la infección por el virus del Zika*, organizado por la Secretaría de Atención a la Salud (SAS) con el apoyo de expertos.²⁶ El propósito de este documento fue apoyar a los profesionales y gestores del Sistema Único de Salud (SUS) en la organización de su red asistencial para acciones de atención, ya sea de prevención, tratamiento o rehabilitación.

También en diciembre de 2015 se elaboró el *Plan Nacional de Lucha contra la Microcefalia* (Pnem), posteriormente denominado Plan Nacional de Lucha contra la Microcefalia Aedes y sus consecuencias. En el ámbito del gobierno federal, las acciones se organizaron en tres ejes: movilización y combate al *Aedes aegypti*; atención a las personas afectadas; y desarrollo tecnológico, educación e investigación. Cada uno de los ejes contemplaba diversas acciones, incluido el apoyo a su desarrollo a nivel local y regional.

Para ayudar a combatir *Aedes*, se estableció la Sala Nacional de Coordinación y Control para combatir el dengue, virus chikungunya y ZIKV, mediante Decreto No. 8.612, del **21 de diciembre de 2015**. Además, se habilitaron Salas Estatales y Municipales para acciones de control y combate, integrando diferentes sectores. En el eje de atención, las acciones desarrolladas buscaron ofrecer acciones y servicios de salud que ayuden en el diagnóstico y también en la atención integral y rehabilitación. En el ámbito de la asistencia social, se movilizaron servicios de asistencia social para apoyar a las familias y se aceleró el proceso con los servicios de seguridad social para el otorgamiento de prestaciones. Más de 2.500 familias tuvieron acceso al Beneficio de Prestación Continua (BPC) durante este período.

El **12 de enero de 2016** se publicó un documento con las *Pautas de estimulación temprana: niños de cero a tres años con retraso en el desarrollo neuropsicomotor*, que actualizó las pautas de atención al recién nacido con trastornos neurológicos derivados del ZIKV, como alteraciones visuales y auditivas, para apoyar a los profesionales de la salud que trabajan especialmente en rehabilitación. También se publicó la guía *Cuidando a los niños en el desarrollo*, dirigido a familias y cuidadores de bebés, abordando prácticas sencillas de cuidados y estimulación que podrían aplicarse en el hogar, en el día a día, como el masaje y los estímulos orofaciales para la lactancia materna.

El **1 de febrero de 2016**, la OMS declaró que los *clusters* de casos de microcefalia y trastornos neurológicos en áreas con transmisión del ZIKV constituyó una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). Sobre la base de la evidencia disponible, la OMS subrayó la importancia de tomar medidas firmes para reducir la propagación del ZIKV, especialmente entre las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil. Además, estimuló la intensificación de iniciativas de investigación orientadas al desarrollo de técnicas de diagnóstico, vacunas y tratamientos.²⁷

El **1 de febrero de 2016**, el gobierno federal publicó el Decreto No. 8662, que trató sobre la adopción de medidas rutinarias para la prevención y eliminación de los criaderos de mosquitos

A. aegypti, dentro de los órganos y entidades del Poder Ejecutivo Federal, creando el Comité de Coordinación y Seguimiento de acciones de movilización para la prevención y eliminación de los criaderos de mosquitos.

El 17 de febrero de 2016, Se publicó la Ordenanza no. 204, que redefinió la Lista Nacional de Notificación Obligatoria de Enfermedades, lesiones y eventos de salud pública en los servicios de salud públicos y privados en todo el territorio nacional. Mediante esta Ordenanza, la notificación semanal de los casos de enfermedad aguda por ZIKV se hizo obligatoria, así como la notificación inmediata, dentro de las 24 horas, de la enfermedad aguda por ZIKV en mujeres embarazadas y todas las muertes con sospecha de enfermedad por ZIKV.

La Estrategia de Acción Rápida se inició el **15 de marzo de 2016**, como una acción conjunta entre salud y asistencia social que buscaba esclarecer el diagnóstico y remisión, de manera oportuna, a las familias a acceder al BPC, que ayudó a los ingresos familiares, incluida la contribución al acceso a los servicios de salud. El principal objetivo, en ese momento, era ayudar a los sistemas locales a realizar diagnósticos con mayor rapidez, contemplando diversas especialidades y exámenes de apoyo. En esa ocasión, se organizaron varios “trabajos colectivos” en todo el país. La estrategia estuvo vigente hasta el 31 de octubre, con 6.694 casos esclarecidos a través de esta iniciativa.

En el ámbito de las acciones de Coes, se realizaron discusiones técnicas entre diversas áreas de la MS y especialistas de diferentes sectores, junto con representantes de las Secretarías de Salud Estatales y Municipales para la construcción de la *Protocolo de Vigilancia y Respuesta a la Ocurrencia de Microcefalia y/o Alteraciones en el Sistema Nervioso Central (SNC)*. La primera versión del documento fue lanzada oficialmente el **24 de marzo de 2016**, que contiene información general, lineamientos técnicos y lineamientos relacionados con acciones de vigilancia de microcefalia y/o alteraciones del sistema nervioso central sugestivas de infección congénita en todo el territorio nacional.

El 26 de abril de 2016, el MS puso a disposición el Sistema de Registro para la Atención de Niños con Microcefalia (Siram). El sistema se desarrolló para registrar el seguimiento de la atención de los niños con microcefalia sospechada o confirmada, independientemente de la asociación con la infección por ZIKV. La plataforma se puso a disposición de los gestores de redes de salud públicas y privadas con el fin de monitorear la trayectoria de la atención de cada niño en el sistema de salud.

El 19 de mayo de 2016, se publicó un estudio que revisó la causalidad de la asociación entre la infección congénita por ZIKV y la aparición de anomalías congénitas en el feto.²⁸ Este reconocimiento destacó el entendimiento de que la microcefalia es un signo clínico que refleja una desorganización en la formación del cerebro y que puede resultar en un retraso en el desarrollo de los niños, requiriendo un seguimiento y cuidado a largo plazo. En los casos más graves, se acompaña de una serie de otras manifestaciones neurológicas similares a la parálisis cerebral. La observación de exámenes de imágenes y necropsia cerebral con alteraciones características llevó a la identificación de SCZ. Esta situación puso de relieve la necesidad de vigilar las anomalías congénitas derivadas de la infección por ZIKV y las infecciones intrauterinas más frecuentes que componen el acrónimo STORCH (sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple).

La Red Nacional de Especialistas en Zika y Enfermedades Relacionadas (Renezika) fue establecida por la Ordenanza No. 1.046, del 20 de mayo de 2016, involucrando a más de 200 miembros, de 21 instituciones en 4 países (Brasil, Canadá, Estados Unidos e Inglaterra). El objetivo de Renezika fue reunir la mejor experiencia de los investigadores en redes para la articulación de conocimientos y descubrimientos, potenciando la construcción de respuestas rápidas a los desafíos de la emergencia. Se destaca la importancia del trabajo articulado que se buscaba desarrollar entre la gerencia del sistema de salud y los investigadores. Ante una emergencia de salud pública, en la que se conoce poco sobre la historia natural de la enfermedad, es fundamental el trabajo coordinado entre gestores, investigadores y equipos de salud, agilizando el proceso de observación, análisis y producción de conocimiento, así como el rápido proceso de incorporación de estos en nuevos enfoques terapéuticos y vigilancia de la salud.

El **27 de junio de 2016**, se publicó la Ley No. 13.301 con disposiciones sobre adopción de medidas de vigilancia sanitaria cuando se verifique una situación de peligro inminente para la salud pública por la presencia del mosquito transmisor del virus del dengue, el virus chikungunya y el ZIKV; y modificó la Ley No. 6.437, de 20 de agosto de 1977. A través de esta Ley se posibilitó una serie de actividades enfocadas a prevenir y combatir el vector.

El **7 de julio de 2016**, la Ley No. 13.310 abrió crédito extraordinario, a favor de los Ministerios de Ciencia, Tecnología e Innovación, Defensa y Desarrollo Social y Lucha contra el Hambre, por 420 millones de reales, para el desarrollo de diversas acciones, y parte de este recurso fue utilizado para la compra y distribución de repelentes a mujeres embarazadas integrantes de las familias beneficiarias del Programa Bolsa Familia (PBF), con el fin de reducir los riesgos de exposición al mosquito *Aedes aegypti* y la aparición de microcefalia en los fetos.

La OMS solo ha reconocido oficialmente la relación causal entre la infección por ZIKV durante el embarazo y la aparición de anomalías congénitas, incluida la microcefalia, el **7 de septiembre de 2016**.⁷ La declaración se basó en una revisión sistemática de la literatura, realizada por el WHO Zika Causality Working Group, que encontró 72 estudios que abordaron directamente la relación entre el ZIKV y la aparición de anomalías congénitas.²⁹

La Espii fue cerrada oficialmente por la OMS el 18 de noviembre de 2016.³⁰ Al día siguiente, el MS de Brasil dio a conocer la versión preliminar del documento. *Guías Integradas de Vigilancia y Atención de la Salud en el Ámbito de la Emergencia de Salud Pública de Importancia Nacional*, el primer protocolo construido conjuntamente entre las áreas de vigilancia y asistencial. El documento reforzó el compromiso brasileño con la continuidad de las acciones dirigidas a la prevención, vigilancia y atención de la salud de los niños. Se incluyeron pautas para el seguimiento de los cambios en el crecimiento y el desarrollo, identificados desde el embarazo hasta la primera infancia, relacionados con las infecciones congénitas causadas por diversos agentes, denominados bajo las nuevas siglas STORCH-Z (STORCH + Zika). A pesar del cierre oficial de Espin el **30 de julio de 2017**, con la publicación de la Ordenanza No. 1682, el documento de orientación integral continuó siendo utilizado por los equipos de vigilancia y atención de salud, orientando las acciones en el período post-emergencia.

Otra iniciativa importante fue la publicación del *Apoyo psicosocial para mujeres embarazadas, familias y cuidadores de niños con Síndrome Congénito por el virus del Zika y otras discapacidades: una guía práctica para equipos y profesionales de la salud*. Este trabajo fue una adaptación cultural de material producido por la OMS con el objetivo de apoyar las familias en las diferentes etapas del proceso de gestación, parto, cuidado y crecimiento de un niño con SCZ.

En la agenda de Renezika con especialistas, a principios de 2017, para trabajar el tema de la atención de la salud, se acordó la necesidad de avanzar en las acciones y políticas relacionadas con las anomalías congénitas, buscando construir una propuesta de vigilancia y atención a los niños con anomalías, focalizar los esfuerzos en las causas infecciosas, y que el SUS pueda inducir acciones preventivas con un impacto más rápido, para luego avanzar en acciones de sensibilización también sobre otras causas.

A raíz de las acciones, para apoyar a los profesionales y gestores del SUS, el MS impulsó diferentes iniciativas y ofertas educativas. Por ejemplo, el Proyecto de Formación Profesional para la Estimulación Temprana en Niños con Microcefalia, desarrollado en alianza con el Hospital do Coração (Hcor) a través del Programa de Apoyo al Desarrollo Institucional del Sistema Único de Salud (Proadi-SUS), tuvo como objetivo la formación superior de profesionales de la educación en atención primaria y atención especializada para el cuidado de niños con microcefalia a través del desarrollo de habilidades en el equipo multidisciplinario para evaluar el desarrollo de niños de cero a 3 años; el manejo de técnicas de estimulación temprana; y manejo y orientación para familiares y cuidadores. Se realizaron talleres prácticos presenciales en seis UF del Nordeste (Ceará, Bahía, Rio Grande do Norte, Piauí, Paraíba, Maranhão) y uno en el Medio Oeste (Mato Grosso), y un total de 435 profesionales completaron la formación. Otra acción realizada a través de este proyecto fue la preparación e impresión de 10.000 ejemplares del *Manual del Multiplicador de Talleres Presenciales* para su distribución a todas las UFs.

Para el desarrollo de tecnologías de diagnóstico, tratamiento, vacunas y control de vectores, el MS ha llevado a cabo una serie de acciones y apoyos a proyectos desde el inicio de Espin, como se destaca a continuación:

- ▶ Contratación de aproximadamente 150 encuestas por valor de 440 millones de reales;
- ▶ Financiamiento de 70 investigaciones (R\$ 65 millones), seleccionadas de 529 presentadas a la Convocatoria Pública Nacional de Prevención y Combate al ZIKV, alianza entre el MS, Ministerio de Educación y Ministerio de Ciencia, Tecnología, Innovación y Comunicaciones;
- ▶ Apoyo al desarrollo de vacunas contra el ZIKV en Brasil, en el ámbito de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), por un valor aproximado de 15 millones de reales.

EL MOMENTO DE LA POST-EMERGENCIA

Un frente de trabajo importante para la integración de las acciones de vigilancia y atención fue la articulación con otras agendas en desarrollo en relación con las infecciones congénitas causadas por STORCH-Z. En 2017, se creó el Proyecto Interfederativo de Respuesta Rápida a la Sífilis en las redes de atención, con el objetivo de reducir la sífilis adquirida y en mujeres

embarazadas y eliminar la sífilis congénita en Brasil. El proyecto contó con recursos de una enmienda parlamentaria, por un monto de 200 millones de reales, para ser utilizada por el MS para una respuesta rápida a la sífilis - Ley de Presupuesto Anual (LOA) No. 13.414, publicada en el Diario Oficial (DOU) del 11 de enero de 2017. Se planificó desarrollar acciones de alcance universal y acciones con 100 municipios prioritarios, seleccionados con base en criterios epidemiológicos. Entre las acciones prioritarias, se encontraba el diagnóstico y tratamiento precoz, especialmente en mujeres embarazadas y recién nacidos.

El 31 de agosto de 2017, a solicitud del Estado de Pernambuco, la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el SUS (Conitec) aprobó la incorporación del fármaco levetiracetam para su uso en el control de convulsiones en bebés con microcefalia debido a infección por ZIKV. Este medicamento es considerado uno de los más modernos para este tipo de tratamiento, ya utilizado en otros países, como Canadá y Escocia.

Para continuar las acciones tras el cierre de Espin, el **19 de diciembre 2017**, se lanzó la Estrategia de Fortalecimiento de la Atención Integral a Niños con Infección Congénita Asociada a ZIKV y STORCH y sus Familias. Dentro del alcance de esta estrategia, se desarrollaron una serie de actividades a lo largo de 2018, involucrando a seis estados priorizados, a saber: Alagoas, Bahía, Ceará, Maranhão, Rio Grande do Norte y Sergipe. Las acciones se organizaron en los siguientes ejes estructurales: Salud Sexual y Salud Reproductiva; Cuidado Infantil Integral; Atención Integral a las Familias; y Educación Continua. Esta estrategia también permitió la compra de kits de estimulación temprana para uso de los Centros Ampliados de Salud de la Familia (NASF) para 4.143 municipios, y recursos para permitir una investigación y evaluación completa del desarrollo de más de 5 mil niños. Estas iniciativas ayudaron a los estados y municipios a hacer frente a la emergencia y en la organización y preparación de los servicios y equipos de salud.

En 2018, buscamos unir esfuerzos y articular las actividades de apoyo técnico-político de la SCZ con la toxoplasmosis, presentando posibilidades de articulación de acciones en los territorios a partir de un debate ampliado con los estados en formación en vigilancia integrada de toxoplasmosis gestacional y congénita. Esta estrategia tuvo como objetivo potenciar esta agenda específica, pero también expandir acciones en diferentes territorios, lo que permitió promover debates y propuestas para el plan de reducción de la mortalidad materna e infantil, que ha sido desarrollado por el MS en alianza con el municipio, gestores y el estado y que tiene parte de sus acciones directamente relacionada con este debate. Esta articulación también fue importante para que, en 2019, se incluyera la toxoplasmosis como parte de la colección de cribado del Programa Nacional de Cribado Neonatal, la “prueba del talón pequeño”, que permitió el diagnóstico precoz de la toxoplasmosis congénita.

El Proyecto Zikalab, realizado en alianza con el Instituto de Investigación y Apoyo al Desarrollo Social (Ipad) y el Consejo Nacional de Secretarías Municipales de Salud (Conasems), capacitó a 4.192 profesionales de la salud de cinco UF (Amazonas, Bahía, Maranhão, Piauí y Rio Grande do Norte) para calificar el servicio y la organización de la red sanitaria. También se apoyó la realización de Talleres Redes de Inclusión/UNICEF, realizados en siete UF (Ceará, Bahía, Maranhão, Distrito Federal, Rio Grande do Norte, Alagoas y Sergipe), involucrando a 240 profesionales y familias de niños con SCZ.

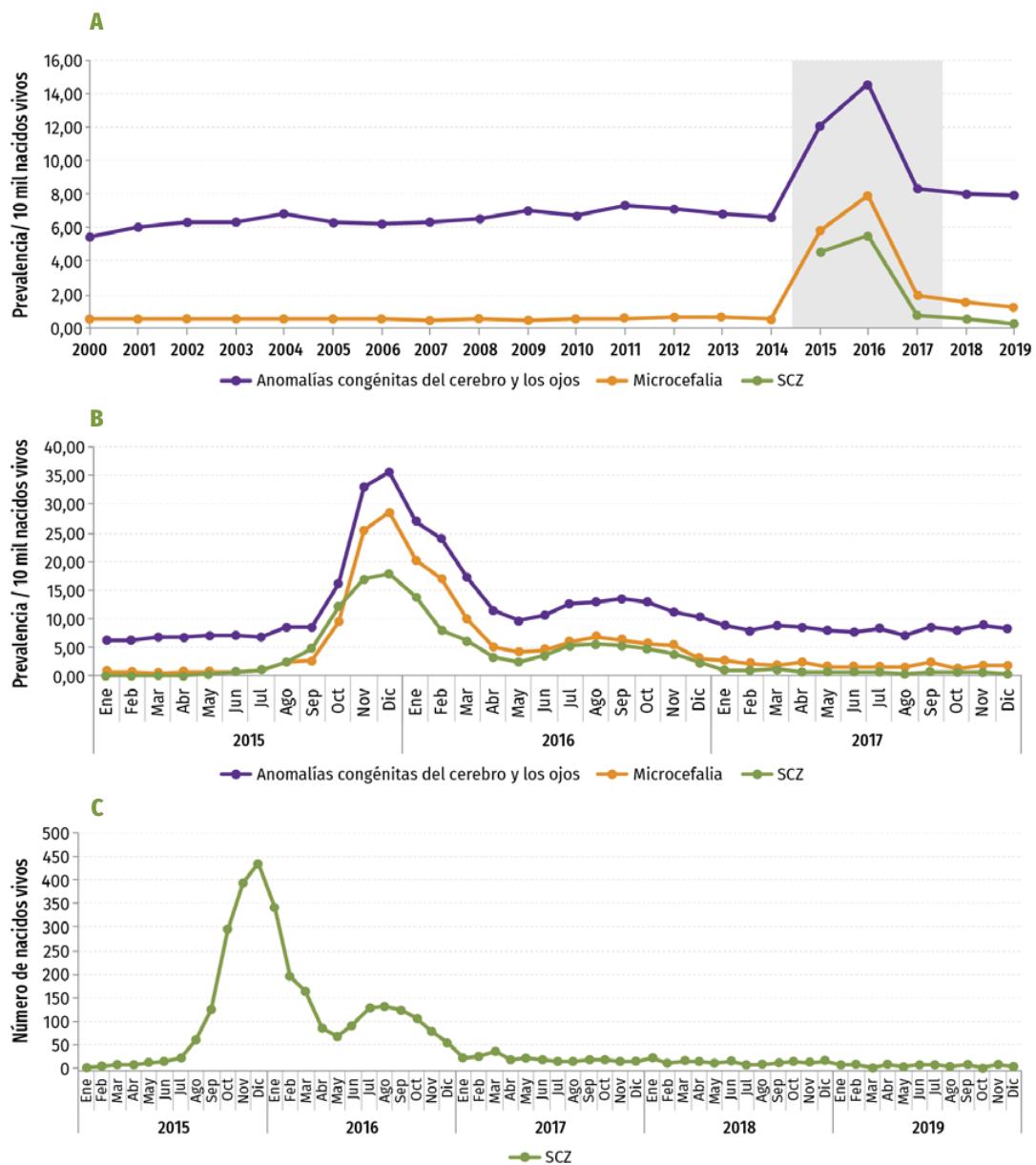
A lo largo de 2019, los EM realizaron visitas técnicas conjuntas entre vigilancia de la salud y atención de la salud en los estados de Pernambuco, Ceará, Bahía, Paraíba y Río de Janeiro, cuyo criterio involucró a aquellos con el mayor número de casos sospechosos bajo investigación. Se buscó fortalecer las acciones de vigilancia y apoyo y brindar herramientas técnicas para la conformación de los comités de gestión estatales para implementar la vigilancia y la estrategia en relación a las acciones de atención a los niños sospechosos de SCZ y STORCH y sus familias. Durante las visitas, los gestores se movilizaron para insertar la estrategia de fortalecimiento de las acciones de atención a los niños con SCZ y STORCH; revisó las bases de datos, junto con el SES, para la clasificación final de los casos, especialmente aquellos bajo investigación de niños sospechosos de SCZ; se brindó orientación y apoyo al Comité Estatal de Gestión en la reorganización de la atención en una red de niños, buscando fortalecer los diferentes servicios y puntos de atención y construcción de la línea de atención; apoyo a la articulación intra e intersectorial de las políticas de salud, educación y asistencia social; y se ofrecieron metodologías e instrumentos para el diagnóstico, análisis y reconocimiento de la dinámica familiar en red.

También en 2019, el MS impulsó la conformación del Consorcio de Cohortes en Zika, incluyendo 14 estudios de cohortes en 10 unidades de la Federación, y contando con una inversión de 18 millones de reales. El objetivo de este Consorcio fue promover la discusión conjunta de datos y el análisis de estudios de cohortes sobre SCZ en Brasil. Se siguió a aproximadamente 1.400 niños, lo que representó alrededor del 40% del número total de casos confirmados con SCZ en ese momento. Además, también se analizaron datos de 2.300 mujeres embarazadas en el ámbito del Consorcio. Esta iniciativa permitió analizar la mayor base de datos referida a la emergencia por SCZ, ya que reunió diferentes estudios que ya estaban en marcha en diferentes localizaciones. Los estudios finales aún se están publicando en varios periódicos.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y DESAFÍOS PARA LA VIGILANCIA

Entre 2000 y 2014, la prevalencia de microcefalia al nacer en Brasil, con base en datos del SINASC, mostró cierta estabilidad (Gráfico 1A). Durante este período se registraron 2.466 nacidos vivos (NV) con microcefalia, con un promedio anual de 164 casos. En 2015 y 2016, el número de casos aumentó más de diez veces respecto a este promedio, totalizando 1.758 y 2.276 NV con microcefalia en el país, respectivamente. En 2015, la prevalencia de microcefalia al nacer fue de 5,83 casos por cada 10.000 NVs, siendo incluso mayor en 2016, con 7,96 casos por cada 10.000 NVs. El aumento en la prevalencia de microcefalia por mes de nacimiento se observó principalmente a partir de octubre de 2015 (Gráfico 1B). Entre 2017 y 2019, el número de casos volvió a disminuir, manteniendo un promedio de 460 casos por año, aún en un nivel superior al existente en el período de preemergencia. El aumento en la prevalencia de NVs con microcefalia en Brasil, registrado en SINASC desde 2015, se asoció con la infección por ZIKV por diferentes estudios.^{23,31}

Gráfico 1 – Prevalencia al nacimiento de anomalías congénitas cerebrales y oculares, microcefalia y SCZ, entre 2000 y 2019 (A); segundo mes de nacimiento en el período de emergencia, entre 2015 y 2017 (B); y número absoluto de nacidos vivos con SCZ*, entre 2015 y 2019 (C)



Fuente: Sinasc, bases de divulgación pública. Respuesta: datos al 4 de enero de 2021 sujetos a cambios.

Nota: SCZ: Síndrome Congénito por el virus del Zika. El área gris destaca el período de Emergencia de Salud Pública de Importancia Nacional. *SCZ y otras etiologías infecciosas.

Se encontró un comportamiento similar para la prevalencia de anomalías congénitas cerebrales y oculares (Gráfico 1A), posiblemente asociadas a la infección congénita por ZIKV. Para este grupo de anomalías, entre 2000 y 2014, hay un promedio anual de 1.949 registros en Sinasc.

En los años 2015 y 2016, el número de NVs con anomalías cerebrales y oculares aumentó a 3.658 (12,12 casos por 10.000 NVs) y 4.171 (14,60 casos por 10.000 NVs), respectivamente. Después de este período, entre 2017 y 2019, el promedio disminuyó a 2.347 casos por año, pero se mantuvo más alto que en el período de preemergencia.

La epidemia de SCZ impactó directamente en el registro nacional de anomalías congénitas del SINASC, no solo en términos de anomalías posiblemente relacionadas con la enfermedad, sino también en el aumento del registro de otras anomalías.¹⁷ Espin parece haber sensibilizado a los profesionales sanitarios para mejorar el registro de anomalías congénitas. A pesar de esta mejora posterior a la emergencia, varios estudios han informado de una amplia heterogeneidad espacial en la calidad de los registros de anomalías en todo el país, además de un importante subregistro de varias anomalías en SINASC.^{17,32,33}

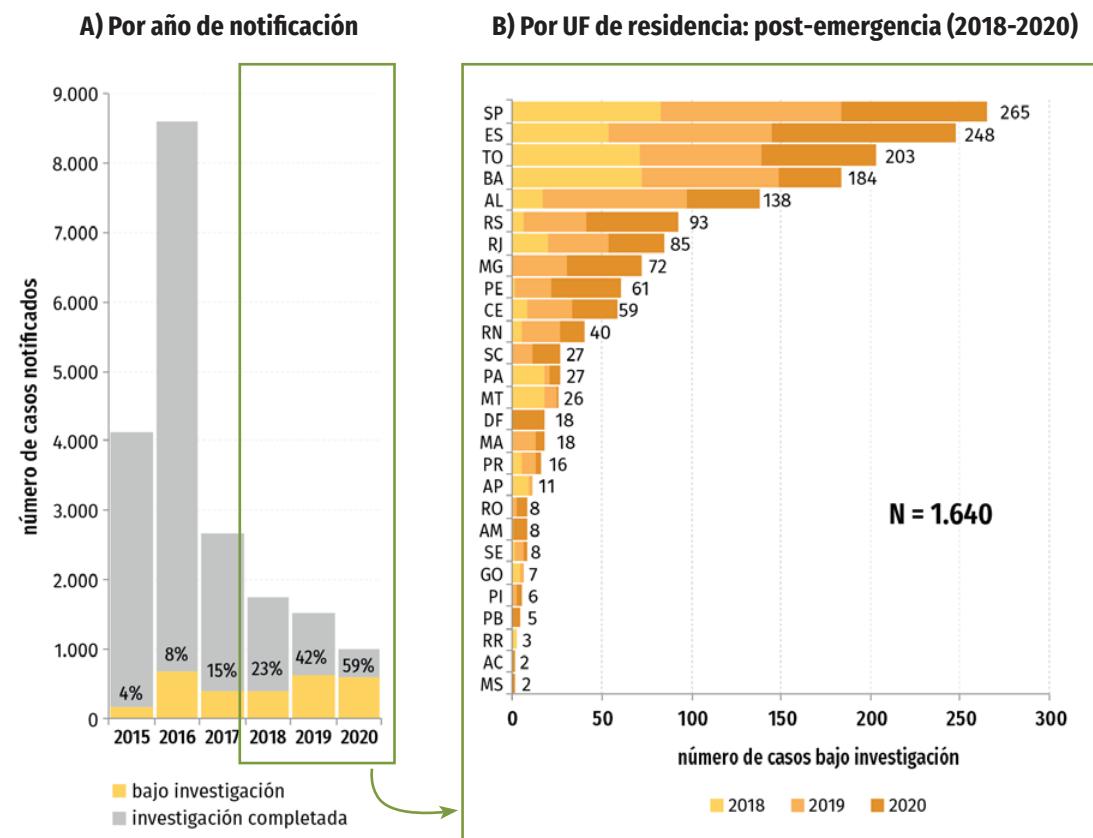
Es importante destacar que las mediciones de la circunferencia de la cabeza y la longitud al nacer no se incluyeron en el DNV en el período de preemergencia. Estos campos se han incluido en el formulario en 2016, pero aún no se han habilitado para escribir en Sinasc en 2020. Además, de acuerdo con las recomendaciones desarrolladas en conjunto con el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), los casos de microcefalia severa deben priorizarse para su registro en SINASC, es decir, que el perímetro cefálico sea menor o igual a tres desviaciones estándar por debajo de el promedio por edad y sexo.³⁴ Esta definición puede explicar, en parte, el reducido número de registros de microcefalia en Sinasc antes de Espin. La adopción de definiciones más sensibles durante Espin provocó un aumento abrupto en el número de registros en el sistema, así como el mantenimiento de un promedio anual más alto de nacidos vivos con microcefalia luego del final de la emergencia. En este contexto, se destaca la importancia de actualizar el Sinasc para la inserción de los campos de perímetro cefálico y longitud al nacer, con el fin de calificar el seguimiento de NVs con microcefalia en Brasil.

Los registros de nacidos vivos con SCZ y otras etiologías infecciosas en Resp-Microcefalia, de 2015, confirman el escenario epidemiológico verificado en Sinasc. En el Gráfico 1C se muestra el inicio del incremento de casos, especialmente a partir de agosto de 2015, caracterizándose por triplicar el número de casos en el mes anterior (59 NVs con SCZ y otras etiologías infecciosas) y con un pico de casos confirmados en diciembre (437 NVs con SCZ y otras etiologías infecciosas). Cabe señalar que, a pesar de haber estado disponible en noviembre de 2015, la Resp-Microcefalia permitió el registro retroactivo de los casos nacidos después del 1 de enero de 2015. Una segunda ola se observó en el segundo semestre de 2016, el año con mayor prevalencia (5,51 casos por cada 10.000 NVs). Entre 2017 y 2019, la cantidad de casos disminuyó nuevamente, pero continúan ocurriendo nuevos casos de SCZ en el país.

Al observar los datos representados en el Gráfico 2A, se puede observar que un porcentaje importante de casos sospechosos registrados en la Resp-Microcefalia aún estaban en investigación a fines de 2020, especialmente los notificados en el período post-emergencia. En parte, esto se debe a la complejidad del proceso de investigación diagnóstica y epidemiológica para clasificar los casos. Al cierre de 2020, seguían bajo investigación 1.640 casos notificados entre 2018 y 2020, lo que representa el 23% (404) del total de notificaciones de 2018, 42% (639) de 2019 y 59% (597) de 2020. Durante este período, los estados que tuvieron el mayor número de casos aún en investigación, en orden descendente, fueron: São Paulo (265), Espírito Santo (248), Tocantins (203), Bahía (184) y Alagoas (138) (Gráfico 2B).

El alto porcentaje de casos en investigación dificulta la comprensión del escenario epidemiológico real de SCZ en Brasil. Una parte importante de los casos de SCZ permanece en investigación durante un largo período, debido a una serie de razones, como la necesidad de realizar pruebas confirmatorias (de laboratorio y de imagen) y la dificultad de concluir el caso con base a criterios clínicos y epidemiológicos. Para ayudar en este proceso, el documento de directrices integradas recomendaba que se realizara una segunda ecografía alrededor de la semana 30 de gestación, además de la ya recomendada por el Sistema Único de Salud durante el primer trimestre para calcular la edad gestacional. Esta recomendación se basó en permitir realizar el diagnóstico por imagen durante el embarazo, al menos en los casos más graves, en los que es posible visualizar malformaciones como calcificaciones cerebrales y alteraciones ventriculares. También se destaca la necesidad de un trabajo multidisciplinario, considerando que el proceso de vigilancia de las SCZ engloba diferentes conocimientos y prácticas.

Gráfico 2 – Distribución de casos en investigación por Síndrome Congénito por el virus del Zika y otras etiologías infecciosas por año de notificación (A) y por UF de residencia en el período post-emergencia (B). Brasil, 2015-2020



Fuente: Resp-Microcefalia. Datos al 4 de enero de 2021 sujetos a cambios.

Además, existe una pérdida frecuente de seguimiento por parte del equipo de vigilancia, especialmente cuando el niño no está siendo monitoreado por la red de salud pública o cuando participa en un proyecto de investigación. Por tal motivo, se incorporó en el documento orientativo integrado la posibilidad de calificar el caso como no concluyente, para que las autoridades sanitarias pudieran cerrar el caso por pérdida de seguimiento o negativa de la familia. Sin embargo, es de destacar que el proceso de investigación debe ir de la mano del cuidado del niño y la familia, iniciando la estimulación temprana y ofreciendo los servicios necesarios.

A partir del enfrentamiento de Espin, se identificó la necesidad de integrar la información disponible sobre anomalías congénitas en diferentes sistemas de información del MS. Cada sistema tiene sus propias definiciones de caso y procesos de trabajo específicos, lo que a veces dificulta el análisis de los datos en conjunto. Por ejemplo, es necesario revisar las recomendaciones para la codificación de muertes por SCZ en el Sistema de Información sobre Mortalidad (SIM). La OMS ya ha puesto a disposición una versión actualizada de la CIE-10, que incluye el código P35.4 para la enfermedad congénita por ZIKV. La inclusión de este código específico en el SIM, así como la estandarización de la codificación de estas muertes, es fundamental para la correcta captura de las muertes asociadas a SCZ y para calificar las estadísticas de mortalidad por esta causa en el país.

También es importante considerar que el SINASC captura los casos de anomalías congénitas identificadas al nacer, mientras que el SIM registra las anomalías que contribuyeron a la muerte. Resp es actualmente la única herramienta que captura anomalías congénitas diagnosticadas después del nacimiento y antes de la muerte, aunque se limita a SCZ y otras etiologías infecciosas. Sin embargo, es importante considerar que el Resp es un formulario electrónico, con recursos limitados y que carece de funcionalidades más robustas, inherentes a los sistemas de información en salud. Así, se entiende que, además de fortalecer los sistemas existentes, es fundamental desarrollar un sistema de información robusto que permita el registro de anomalías congénitas diagnosticadas a lo largo de la vida, interoperable con otros sistemas.

CONSIDERACIONES FINALES

Después de más de cinco años de Espin, debido al aumento de la ocurrencia de niños nacidos con microcefalia en Brasil, aún quedan preguntas por responder y la necesidad de seguimiento es constante. Las investigaciones que aún están en curso buscan dar respuesta a estas preguntas y ayudar a caracterizar este nuevo síndrome, identificar su epidemiología, así como mejorar y desarrollar nuevas políticas de salud. Es importante enfatizar que aún nacen niños con SCZ en Brasil y, a pesar de que el número es mucho menor que en el período de Espin, el sistema de salud no puede dejar de realizar una adecuada investigación epidemiológica y la derivación a los servicios de salud de manera oportuna.³⁵

A lo largo de estos años, las acciones y recomendaciones se modificaron constantemente para adaptarse a las nuevas evidencias. La notificación tardía de los niños en sí se recomendó más tarde, cuando se observó que algunos signos y síntomas no se identificaban o desarrollaban fácilmente poco después del nacimiento. Por tanto, todos los profesionales y servicios sanitarios debían estar más atentos a la sospecha de un posible diagnóstico. Este proceso potenció la

integración de las acciones de atención y vigilancia, pues se sensibilizó a los profesionales de la atención y se agudizó su rol de investigadores y permitió la integración de los equipos para que la investigación epidemiológica y el diagnóstico clínico se pudieran realizar simultáneamente. Este proceso integrado no era rutinario en la mayoría de los servicios y enseñó mucho al SUS, ampliando la capacidad para responder a una emergencia de esta magnitud.

Los estados y municipios fueron actores clave en la respuesta de la emergencia. La articulación de las tres esferas de la gestión del sistema de salud permitió el desarrollo de diferentes frentes de trabajo, entre ellos la vigilancia de la salud, la atención de la salud, la docencia y la investigación. Además, otras acciones, de manera intersectorial, se desarrollaron y movilizaron a la sociedad en su conjunto, involucrando a muchos y diferentes actores en la respuesta brasileña a esta emergencia de salud pública, la primera Espin declarada por el gobierno federal. El mantenimiento de políticas públicas intersectoriales para garantizar los derechos sociales de los niños y sus familias es también un desafío y aún hoy forma parte de la agenda de las políticas de protección social.

Como parte de la organización del sistema y las políticas de salud, un gran desafío que esta emergencia trajo al SUS fue la organización de acciones de salud sexual y salud reproductiva para mujeres y hombres en todos los ciclos de vida, buscando calificar la prevención de la transmisión de nuevos casos de ZIKV y STORCH, sus consecuencias y enfermedades relacionadas. Así, se podría potenciar la ampliación de la agenda relacionada con la vigilancia y atención a las anomalías congénitas, buscando calificar los procesos de planificación reproductiva, prenatal y posparto.

En esta perspectiva, es importante fortalecer la articulación e integración entre vigilancia y atención primaria, así como la articulación de la red de atención en su conjunto. El objetivo es ampliar el acceso al diagnóstico, tratamiento y rehabilitación completos de los niños con SCZ y otras anomalías congénitas, asegurando la articulación de la red de atención para la atención integral. Asimismo, las inversiones son importantes para que los sistemas regionales de salud permitan acciones y servicios de salud para monitorear el crecimiento y desarrollo de estos niños. Este es un gran desafío porque, en general, los niños que nacen con alguna anomalía requieren cuidados, desde intervenciones correctivas hasta rehabilitación, y muchas veces demandan el acceso a servicios más complejos durante períodos prolongados.

Desde el inicio de la emergencia, se notó que los datos de notificación de microcefalia en SINASC no eran representativos. En el período post-emergencia se hizo patente la necesidad de mantener la vigilancia activa de los nuevos casos de SCZ que continúan apareciendo en el país³⁵, además de la urgente necesidad de implementar un programa nacional de vigilancia de anomalías congénitas. Esta agenda se ha construido buscando la articulación con el conjunto de políticas y protocolos vigentes que convergen con esta propuesta de vigilancia de anomalías congénitas. Además, busca fortalecer el registro de anomalías en SINASC, que se destaca en el contexto internacional como uno de los mayores sistemas de información sobre nacidos vivos del mundo. La integración de sistemas de información y registros de eventos de salud, dentro del MS, puede enriquecer la información disponible al nacimiento y, a la luz del concepto de triple vigilancia de anomalías congénitas, contribuyen al seguimiento de factores de riesgo o causales y desenlaces, como hospitalizaciones o incluso casos de muerte.

REFERENCIAS

- 1 HARRIS, S. R. Measuring head circumference: update on infant microcephaly. **Canadian Family Physician Médecin de Famille Canadien**, Don Mills, Ont., v. 61, n. 8, p. 680-684, Aug. 2015. Disponible en: Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541430/pdf/0610680.pdf>. Consultado en: 28 abr. 2021.
- 2 PASSEMARD, S.; KAINDL, A. M.; VERLOES, A. Microcephaly. **Handbook of Clinical Neurology**, Amsterdam, v. 111, p. 129-141, 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23622158/>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 3 ASHWAL, S. *et al.* Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. **Neurology**, Hagerstown, MD, v. 73, n. 11, p. 887-897, Sept. 2009. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752457/>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 4 VILLAR, J. *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **The Lancet**, London, v. 384, n. 9946, p. 857-868, 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25209487/>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 5 HANZLIK, E.; GIGANTE, J. Microcephaly. **Children**, Washington, US, v. 4, n. 6, p. 47, June 2017. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2227-9067/4/6/47>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 6 JAYARAMAN, D.; BAE, B-I.; WALSH, C. A. The Genetics of Primary Microcephaly. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, Palo Alto, CA, v. 19, p. 177-200, Aug. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021441>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 7 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika causality statement**. 2016. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/zika-virus/causality/en/>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 8 DEL CAMPO, M. *et al.* The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, Hoboken, N. J., v. 173, n. 4, p. 841-857, Apr. 2017. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.38170>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 9 FANTINATO, F. F. S. T. *et al.* Descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus Zika investigados em municípios da região Nordeste do Brasil, 2015. **Epidemiología e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, 2016. Ahead of print. Disponible en: https://www.scielo.br/pdf/ress/2016nahead/2237-9622-ress-S1679_49742016000400002.pdf. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 10 CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 21, n. 10, p. 1885-1886, Oct. 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401719/>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 11 VARGAS, A. *et al.* Characteristics of the first cases of microcephaly possibly related to Zika virus reported in the Metropolitan Region of Recife, Pernambuco State, Brazil. **Epidemiología e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 25, n. 4, p. 691-700, out./dec. 2016. Disponible en: https://www.scielo.br/pdf/ress/v25n4/2237-9622-ress-S1679_49742016000400003.pdf. Consultado en: 25 mar. 2021.

- 12 PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological Alert Increase of microcephaly in the northeast of Brazil.** 2015. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50666/EpiUpdate17November2015_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 13 MELO, A. S. de O. et al. Congenital Zika virus infection: Beyond neonatal microcephaly. **JAMA Neurology**, Chicago, IL, v. 73, n. 12, p. 1407-1416, Dec. 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27695855/>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 14 CALVET, G. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet. Infectious Diseases**, New York, v. 16, n. 6, p. 653-660, June 2016. Disponible en: Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2816%2900095-5>. Consultado en: 28 abr. 2021.
- 15 MARTINES, R. B. et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, GA, v. 65, n. 6, p. 159-160, Feb. 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1.htm>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 16 SCHULER-FACCINI, L. et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, GA, v. 65, n. 3, p. 59-62, Jan. 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820244/>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 17 PAIXÃO, E. S. et al. Impact evaluation of Zika epidemic on congenital anomalies registration in Brazil: An interrupted time series analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. e0007721, Sept. 2019. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0007721>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 18 BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 1.813, de 11 de novembro de 2015.** Declara emergência em saúde pública de importância nacional por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. Brasília, DF: MS, 2015. Disponible en: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1813_11_11_2015.html. Consultado en: 28 abr. 2021.
- 19 BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de Resposta às Emergências em Saúde Pública.** Brasília, DF: MS, 2014.
- 20 WORLD HEALTH ORAGANIZATION. **Head circumference for age.** 2020. Disponible en: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/head-circumference-for-age>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 21 INTERGROWTH-21st. **About Intergrowth-21st.** 2020. Disponible en: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 22 FENTON, T. R.; KIM, J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 59, Apr. 2013. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-13-59>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 23 OLIVEIRA, W. k. de et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy — Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, GA, v. 65, n. 9, p. 242-247, Mar. 2016.

- 24 BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia. In: BRASIL. Ministério da Saúde: **Blog da Saúde**. Brasília, DF, 28 nov. 2015. Nota à imprensa. Disponible en: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/combate-ao-aedes/50399-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 25 DUARTE, E.; GARCIA, L. P. Pesquisa e desenvolvimento para o enfrentamento da epidemia pelo vírus Zika e suas complicações. **Epidemiología e Servicios de Salud**, Brasília, DF, v. 25, n. 2, p. 231-232, abr./jun. 2016. Sección Editorial. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/ress/v25n2/2237-9622-ress-25-02-00231.pdf>. Consultado en: 25 mar. 2021.
- 26 BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus zika plano nacional de enfrentamento à microcefalia**. Brasília, DF: MS, 2016. Disponible en: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_resposta_microcefalia_relacionada_infeccao_virus_zika.pdf. Consultado en: 25 mar. 2021.
- 27 WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. 2016. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations). Consultado en: 1 mar. 2021.
- 28 RASMUSSEN, S. A. et al. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 374, n. 20, p. 1981-1987, May 2016. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsr1604338>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 29 KRAUER, F. et al. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain–Barré Syndrome: Systematic Review. **PLoS Medicine**, San Francisco, CA, v. 14, n. 1, p. e1002203, Jan. 2017. Disponible en: Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207634/pdf/pmed.1002203.pdf>. Consultado en: 28 abr. 2021.
- 30 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fifth meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika virus. 2016. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/18-11-2016-fifth-meeting-of-the-emergency-committee-under-the-international-health-regulations-\(2005\)-regarding-microcephaly-other-neurological-disorders-and-zika-virus](https://www.who.int/news/item/18-11-2016-fifth-meeting-of-the-emergency-committee-under-the-international-health-regulations-(2005)-regarding-microcephaly-other-neurological-disorders-and-zika-virus). Consultado en: 1 mar. 2021.
- 31 MARINHO, F. et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiología e Servicios de Salud**, Brasília, DF, v. 25, n. 4, p. 701-712, out./dec. 2016. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000400701. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 32 LUQUETTI, D. V.; KOIFMAN, R. J. Quality of birth defect reporting in the Brazilian Information System on Live Births (SINASC): A comparative study of 2004 and 2007. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 9, p. 1756-1765, set. 2010. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010000900009&lng=en&nrm=iso&tlang=pt. Consultado en: 1 mar. 2021.

- 33 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaría de Vigilancia en Salud. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2018: análise dos dados de sistemas de informação para o fortalecimento da vigilância e atenção em saúde. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, DF, v. 51, n. 13, p. 19-36, mar. 2020. Disponible en: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/27/Boletim-epidemiologico-SVS-13.pdf>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 34 CASTILLA, E. E. et al. **Manual de preenchimento e de codificação de anomalias congênitas**: DN campo 34. [S. l.]: ECLAMC, 2010. Disponible en: <http://svs.aids.gov.br/dantps/cgiae/sinasc/documentacao/relatorio-processo-408863-2006-4-apendice-6-11-C-34-manual-D.pdf>. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 35 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaría de Vigilancia en Salud. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em 2020, até a SE 20. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, DF, v. 51, n. 22, p. 14-19, maio 2020. Disponible en: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/29/Boletim-epidemiologico-SVS-22.pdf>. Consultado en: 1 mar. 2021.
- 36 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaría de Vigilancia en Salud. Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília, DF: MSaúde, 2017. Disponible en: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_emergencia_saude_publica.pdf. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 37 FRANÇA, G. V. A. de et al. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. **Epidemiología e Servicios de Salud**, Brasília, DF, v. 27, n. 2, p. e2017473, 2018. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/ress/v27n2/2237-9622-ress-27-02-e2017473.pdf>. Consultado en: 28 abr. 2021.

12

DE LA
EMERGENCIA
DE SALUD
PÚBLICA POR LA
MICROCEFALIA
A LA VIGILANCIA
DE ANOMALÍAS
CONGÉNITAS: LA
EXPERIENCIA DE
PERNAMBUCO

RESUMEN

OBJETIVO

Describir la estrategia de actuación de Pernambuco en la emergencia de salud pública relacionada con la microcefalia y caracterizar la implementación de la vigilancia de otras anomalías congénitas de etiología infecciosa.

MÉTODO

Se trata de un informe de experiencia construido a partir de la revisión de documentos oficiales disponibles sobre la Emergencia de Salud Pública de Importancia Nacional por cambio de patrón de ocurrencia de microcefalia en Brasil, con foco en la experiencia del estado de Pernambuco y en informes de gerentes locales.

RESULTADOS

En octubre de 2015, el estado de Pernambuco fue el primer lugar en identificar el cambio en el patrón de ocurrencia de nacimientos de niños con microcefalia. En Pernambuco, el aumento abrupto de nacimientos con esta condición ocurrió simultáneamente con la epidemia del virus Zika. La insólita situación y el riesgo de difusión nacional e internacional llevaron al estallido de la Emergencia de Salud Pública de Importancia Nacional e Internacional. El escenario que involucró las decisiones políticas para construir una respuesta a esta emergencia impregnó la composición de diferentes actores e instituciones. Las respuestas de vigilancia y atención de salud en la situación de emergencia de microcefalia difirieron en intensidad y tiempo debido a la naturaleza estructural requerida para cada área.

CONCLUSIÓN

La vigilancia del Síndrome Congénito por el virus del Zika y otras etiologías infecciosas está experimentando un cambio de paradigma y requiere una amplia discusión y comprensión de este proceso con un enfoque integral.

PALABRAS CLAVE

Microcefalia. Salud pública. Evaluación en Salud. Situación de emergencia.

INTRODUCCIÓN

La propagación de enfermedades infecciosas es un problema de salud pública de larga data. Con el advenimiento de la globalización, este fenómeno ha intensificado la capacidad de ingresar a las fronteras mundiales debido a la gran cantidad de viajes y al comercio internacional de mercancías. Como resultado, la vigilancia de la salud ha adquirido un carácter crucial en el seguimiento de las emergencias relacionadas con la salud pública nacional e internacional.^{1,2}

Desde 2006, Brasil se ha ido adaptando para hacer frente a estas emergencias. El Sistema Único de Salud (SUS) ha implementado instancias técnicas de preparación y respuesta a estos eventos, como el Centro de Información Estratégica en Vigilancia en Salud (Cievs), la Fuerza Nacional del Sistema Único de Salud (FN-SUS), la Red de Laboratorios Fronterizos y Grupo Ejecutivo Interministerial de Emergencias de Salud Pública de Importancia Nacional e Internacional.^{1,3,4}

Cievs forma parte de la Red mundial de Alerta y Respuesta (Global Outbreak Alert and Response Network – GOARN) y está incluida en las directrices nacionales de vigilancia de la salud.⁵ Sus principales atribuciones son la detección, evaluación de veracidad, seguimiento e intercambio de información epidemiológica actualizada para identificar riesgos tempranos y emergencias en salud pública, además de una respuesta coordinada.⁶

En Pernambuco, el Departamento de Salud del Estado (SES) inició la implementación del Cievs-PE en 2007 y, en 2009, oficializó la estructura del servicio. Su trabajo consiste en monitorear las enfermedades de notificación obligatoria inmediata, atender emergencias de salud pública y evaluar el riesgo de eventos masivos. Los Cievs estatales actuaron en eventos como la pandemia de influenza (2009); La ocurrencia de *Klebsiella pneumoniae*, productor de carbapenemasa (2010); las inundaciones en Mata Sul (2010 y 2011); los brotes de sarampión (2010 y 2014); eventos masivos como la Copa Confederaciones (2013), Copa del Mundo (2014), Carnaval (2012-2019); y preparándose para enfrentar el virus del Ébola (2015). Con el advenimiento del aumento de la ocurrencia de microcefalia, correspondió a los Cievs de Pernambuco evaluar el evento y desencadenar el proceso de respuesta a la Emergencia de Salud Pública (ESP) que se había iniciado a nivel internacional.⁶

Brasil contribuyó con el 89,8% de los casos confirmados de microcefalia asociada al virus Zika en el mundo, hasta enero de 2017. Pernambuco presentó, entre las semanas epidemiológicas 45/2015 y 52/2016, una prevalencia de microcefalia de 23,9 por 10.000 nacidos vivos (NVs), superior a las demás unidades federadas (UFs) del país afectadas por la epidemia en el mismo período.⁷

Con el objetivo de contribuir al fortalecimiento del Sistema Único de Salud (SUS), y considerando que Pernambuco fue el punto de partida de la ESP y fue el protagonista en la construcción de estrategias públicas para enfrentar esta situación, este informe de experiencia tiene como objetivo describir el desempeño de la sistema de salud del estado de Pernambuco durante el ESP relacionado con la microcefalia y caracterizar la implementación de la vigilancia de otras anomalías congénitas de etiología infecciosa.

MÉTODOS

Se trata de un informe de experiencia construido a partir de la revisión de documentos oficiales disponibles sobre la Emergencia de Salud Pública de Importancia Nacional por cambios en el patrón de ocurrencia de microcefalia en Brasil, con foco en la experiencia del estado de Pernambuco. Además, fueron reportadas las experiencias de los gerentes del Departamento de Salud del Estado de Pernambuco, autores de este capítulo, que trabajaron durante la respuesta a la emergencia.

Pernambuco es una unidad federada de Brasil, ubicada en la Región Nordeste, limitando con los estados de Paraíba, Ceará, Piauí, Bahía y Alagoas y, al este, con el Océano Atlántico. Tiene una extensión territorial de 98.146,315 km², dividida en 184 municipios y el Distrito Estatal de Fernando de Noronha. Es el séptimo estado más poblado del país, con un estimado de 9.345.173 habitantes para el año 2015, con aproximadamente el 80,0% viviendo en áreas urbanas.^{8,9}

El estado de Pernambuco cuenta con una amplia red asistencial, con 57 hospitales, ubicados en cuatro macrorregiones, la mayoría en la capital, Recife, además de servicios de vigilancia descentralizados en 12 Gerencias Regionales (Figura 1) y el Cievs-PE instalado a nivel central del estado y en la capital. Los 2.100 equipos de atención primaria son gestionados por las Secretarías Municipales de Salud (SMS).⁸

Figura 1 – Macrorregiones (Macro) y Gestiones Regionales de Salud (Geres) de Pernambuco



Fuente: SES/PE²⁵.

Este artículo se organizó en seis secciones: 1) el virus Zika; 2) la detección de microcefalia; 3) la respuesta de Pernambuco al evento de microcefalia; 4) manejo de emergencias; 5) acciones de vigilancia y asistencia a salud; y 6) vigilancia de otras anomalías congénitas de etiología infecciosa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El virus Zika

En 2015, el virus Zika fue identificado por primera vez en Brasil por investigadores de la Universidad Federal de Bahía (UFBA). La circulación del virus del Zika en Pernambuco se confirmó en julio de 2015 en muestras de cuatro pacientes residentes en los municipios de Jaboatão dos Guararapes, Recife y Olinda, quienes presentaron los primeros síntomas en marzo de 2015.¹⁰

En julio de 2015, el Departamento de Salud del Estado de Pernambuco (SES-PE) publicó una nota técnica orientando los servicios de vigilancia y atención médica para la circulación local del virus Zika.¹⁰ Por tratarse de una enfermedad nueva en el territorio nacional, las acciones se enfocaron en la implementación de la vigilancia del virus de la Zika, la detección de la ocurrencia de casos agudos, la caracterización del perfil epidemiológico de los casos confirmados por laboratorio y el seguimiento de la ocurrencia de manifestaciones atípicas.

En ese momento, los desafíos que surgen de la circulación del virus Zika no se aclararon por completo. Sin embargo, algunas situaciones ya estaban configuradas, como la superposición de casos de virus Zika con la epidemia de dengue y chikungunya,¹¹ la disponibilidad insuficiente de diagnóstico de laboratorio, la mayor ocurrencia de casos de enfermedades neurológicas, que luego mostraron una relación con el virus Zika,¹² y el aumento de nacimientos de niños con microcefalia, que, de manera inusual, se demostró que tiene una asociación espacial y temporal con la aparición del virus de la Zika en Pernambuco.¹³

La detección de microcefalia

El 22 de octubre de 2015, la red maternoinfantil informó al Departamento de Salud del Estado de Pernambuco sobre el aumento de los nacimientos de recién nacidos con microcefalia. De inmediato, el rumor fue investigado por los Cievs, que encontraron el registro de 29 casos en el Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (Sinasc), ocurridos entre agosto y octubre de ese año. La verificación en los registros del Sinasc caracterizó un cambio en el patrón de ocurrencia de estas alteraciones congénitas, con un incremento en el número de casos respecto a los meses de enero a septiembre de años anteriores, respectivamente: 5 casos (2011), 9 (2012), 10 (2013), 12 (2014) y 20 (2015).¹⁴ A partir de ese momento se inició la mayor operación de respuesta a un ESP experimentado en Pernambuco.

La comunicación del hecho al Ministerio de Salud se produjo dentro de las 24 horas posteriores al hallazgo de una potencial Espin. El establecimiento previo de un flujo de comunicación entre el Cievs-PE y el Ministerio de Salud permitió agilizar la investigación del hecho por parte de la instancia nacional.

Con la ampliación de la investigación del suceso al resto de unidades federadas del país, se comenzaron a detectar más casos, principalmente en la Región Nordeste. El 11 de noviembre de 2015, el gobierno brasileño declaró una Espin y, el 28 del mismo mes, confirmó la relación entre

la infección por virus Zika y la epidemia de microcefalia.⁶ El estado de Pernambuco decretó Emergencia en Salud Pública de Importancia Estatal el 29 de noviembre de 2015;¹⁵ mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (Espii) el 1 de febrero de 2016.¹⁶ Estos actos normativos oficializaron un plazo de 10 meses para Espii y 20 meses de enfrentamiento para Espín.¹⁷

Como marco documental, la SES-PE emitió, el 27 de octubre de 2015, la Nota Técnica Sevs/DGCDA No. 43, que abordó el posible cambio en el patrón de ocurrencia de microcefalia (anomalía congénita) en nacidos vivos en el estado de Pernambuco. En ese momento, se estableció la notificación inmediata de los casos sospechosos a través de Cievs-PE, el sector responsable de monitorear el evento a nivel estatal.

La serie histórica de notificaciones por Síndrome Congénito por el virus del Zika (SCZ) entre residentes de Pernambuco, entre la Semana Epidemiológica (SE) 30/2015 y 53/2020, presenta un total de 2.931 casos notificados (Tabla 1)¹⁸. Se observa que el 76,3% (2.236) de los casos notificados y el 90,4% (425) de los casos confirmados ocurrieron en 2015 y 2016.

Tabla 1 – Número y porcentaje de casos de Síndrome Congénito por el virus del Zika, según clasificación final y año de notificación, Pernambuco, SE 30/2015 a SE 53/2020¹⁸

| CLASIFICACIÓN | AÑO DE NOTIFICACIÓN | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---------------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2015 | | 2016 | | 2017 | | 2018 | | 2019 | | 2020 | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Confirmados | 266 | 23,1 | 159 | 14,6 | 20 | 10,4 | 18 | 9,3 | 7 | 3,7 | 0 | - |
| Descartados | 835 | 72,7 | 869 | 79,9 | 151 | 78,2 | 149 | 76,8 | 137 | 72,5 | 80 | 67,3 |
| Inconclusivos | 48 | 4,2 | 59 | 5,5 | 22 | 11,4 | 27 | 13,9 | 25 | 13,2 | 6 | 5,0 |
| Bajo investigación | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 20 | 10,6 | 33 | 27,7 |
| Total | 1149 | 100 | 1087 | 100 | 193 | 100 | 194 | 100 | 189 | 100 | 119 | 100 |

Fuente: Resp/SES-PE.

Es importante destacar el elevado número de niños con diagnóstico confirmado de SCZ, con un 23,1% en 2015 y un 14,6% en 2016. Una frecuencia similar fue descrita en un estudio que analizó las notificaciones realizadas en el país entre los años 2015 y 2016, que apuntaron a una tasa de confirmación para SCZ de 24,4% y 16,5%, en Brasil, en el período respectivo.¹⁶

La reducción en la notificación y confirmación de casos post-epidémicos estuvo en línea con los estudios realizados en Brasil y Sudeste Asiático, con el mayor número de notificaciones en el período epidémico, con posterior reducción y estabilización.¹⁶ Esta tendencia también se observó en la epidemia de fiebre por virus Zika en el Sudeste Asiático.¹⁹

En la Tabla 2 se muestra la caracterización de los casos de SCZ según tipo de notificación, sexo y definición estandarizada por la OMS (microcefalia y microcefalia severa) correspondientes al

período 2015 y 2016. Predominó el tipo de notificación “recién nacido con microcefalia (≤ 28 días)”, en 2015 y 2016, respectivamente, 1.145/99,7% y 1.003/92,3%. En cuanto al género, se observó que las mujeres son las más afectadas (2015: 718/62,5%; y 2016: 664/61,1%), con una proporción de sexos de 1,7 niñas por 1,0 niño, en 2015 y 2016.

Para caracterizar los casos de SCZ según la definición estandarizada de la OMS, en este análisis se utilizó el número (N) de registros correspondientes a niños clasificados con microcefalia y microcefalia severa, excluyendo aquellos que no cumplieron con la definición de caso establecida en la Guía para la Vigilancia Epidemiológica del Síndrome Congénito por el Vírus del Zika en el Estado de Pernambuco y no informados. Así, en 2015 se identificaron 208 (18,1%) casos de microcefalia y 224 (19,5%) de microcefalia grave. En 2016, hubo un aumento en el porcentaje de registros como microcefalia, con 396 casos (36,4%), y 197 (18,1%) fueron clasificados como microcefalia severa (Tabla 2).

Tabla 2 – Número y porcentaje de casos de síndrome de congénita notificación, sexo y caracterización de microcefalia, Pernambuco, 2015-2016

| VARIABLES | 2015 | | 2016 | |
|---|--------------|------|--------------|------|
| | N | % | N | % |
| Tipo de notificación | 1.149 | | 1.087 | |
| Recién nacido con microcefalia (≤ 28 días) | 1.145 | 99,7 | 1.003 | 92,3 |
| Niño con microcefalia y/o cambios en el SNC (>28 días) | 1 | 0,1 | 39 | 3,6 |
| Muerte fetal con microcefalia y/o cambios en el SNC | 3 | 0,3 | 45 | 4,1 |
| Sexo | | | | |
| Femenino | 718 | 62,5 | 664 | 61,1 |
| Masculino | 430 | 37,4 | 401 | 36,9 |
| No informado | 1 | 0,1 | 22 | 2,0 |
| Caracterización de la presencia de microcefalia | | | | |
| Microcefalia severa | 224 | 19,5 | 197 | 18,1 |
| Microcefalia | 208 | 18,1 | 396 | 36,4 |
| No cumple con las definiciones | 705 | 61,4 | 400 | 36,8 |
| Ignorado | 12 | 1,0 | 94 | 8,6 |

Fuente: Resp/SES-PE.

El número de notificaciones y casos confirmados en el estado hizo que Pernambuco ocupara un lugar destacado en el escenario epidémico y posepidemia, siendo de fundamental importancia el papel de las autoridades públicas para combatirlo.

La respuesta de Pernambuco al evento de microcefalia

Aún en 2015, se iniciaron investigaciones para comprender mejor la etiología de los casos de microcefalia y, en poco tiempo, se verificó su asociación con la infección materna por virus Zika.^{6,20,21} A partir de este hecho, se estableció un trabajo intersectorial para el desarrollo de diversas acciones de prevención y atención, así como de investigación y la educación. La Figura 2 muestra la cronología de los hechos de la emergencia de salud pública de la microcefalia.

Con la búsqueda activa de datos y a medida que avanzaba la investigación, pronto quedó claro que la microcefalia era solo una característica inicial que llamó la atención de los profesionales de la salud. De manera oportuna, se detectó un conjunto de signos y síntomas, que incluían microcefalia, en recién nacidos cuyas madres presentaban una condición exantemática compatible con la infección por el virus Zika. Este conjunto de signos y síntomas se denominó SCZ.

Para describir el manejo de la respuesta a la microcefalia en Pernambuco, es necesario destacar tres pilares: gestión, vigilancia y atención de la salud.

Figura 2 – Cronología de la emergencia de salud pública de la microcefalia



Fuente: Los autores.

LA GESTIÓN DE EMERGENCIA

El escenario que involucra decisiones políticas para la construcción de una respuesta a un problema de esta naturaleza permea la composición de actores e instituciones diferentes. El reconocimiento de la relevancia del problema se da en procesos cuyos escenarios se caracterizan por conflictos de intereses grupales, dudas e incertidumbres.²²

La respuesta contó con diferentes profesionales e instituciones involucradas en la gestión del evento. A nivel gubernamental, el nivel estatal contó con la colaboración del Ministerio de Salud, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y representantes municipales. Además de estos, grupos técnicos y especialistas en salud y otros extra-sanitarios se sumaron al grupo de gestión del evento como representantes de universidades, instituciones de investigación, seguridad social y asistencia social, Departamento de Educación, Ejército, Casa Civil, entre otros. A pesar de no tener un asiento en la mesa de decisiones, los medios de comunicación y la movilización social fueron influyentes activos en las decisiones adoptadas.

En este proceso se destacó la institución del Comité de Operaciones de Emergencias de Salud Pública (Coes), conformada por un equipo de múltiples instituciones y profesiones, que fortaleció la capacidad de respuesta a emergencias de salud pública agregando experiencia, conocimiento técnico y el apoyo científico de investigadores.²³ Con la institución del Coes se agilizaron los actos administrativos y normativos y surgieron pautas para las acciones de vigilancia y atención de la salud, así como estrategias de diálogo con la sociedad a través de la gestión de la comunicación de riesgos.

La comunicación con la sociedad y con los profesionales de la salud fue otro aspecto que requirió mucho esfuerzo por parte de la SES-PE. La prensa local e internacional y el manejo de los rumores demandaron la producción constante de información y profesionales técnicos y especialistas que representaron y estuvieron disponibles para esclarecer las cuestiones planteadas. Se destacan otras acciones, como la capacitación brindada a la prensa local; la definición de espacios (físicos y virtuales) y medios (oficial y extraoficial) de comunicación y difusión de información; y establecer el flujo de comunicación con los medios.

La inserción de la investigación científica fue una necesidad que se verificó al inicio de la epidemia. La hipótesis de asociación de anomalías congénitas con virus Zika no fue un proceso descrito en la literatura científica. Para confirmar o refutar esta hipótesis, las inversiones se dirigieron al desarrollo de investigaciones clínicas y epidemiológicas. Sin embargo, los temas relacionados con la investigación no se limitaron a su desarrollo, por lo que se hizo necesario gestionar instituciones e investigadores que solicitaron, en dimensiones nunca experimentadas por la gestión local, datos y acceso a los pacientes. Luego se adoptó para agregar investigadores al grupo de gestión que contribuirían al establecimiento de criterios para la divulgación del consentimiento local para la investigación.

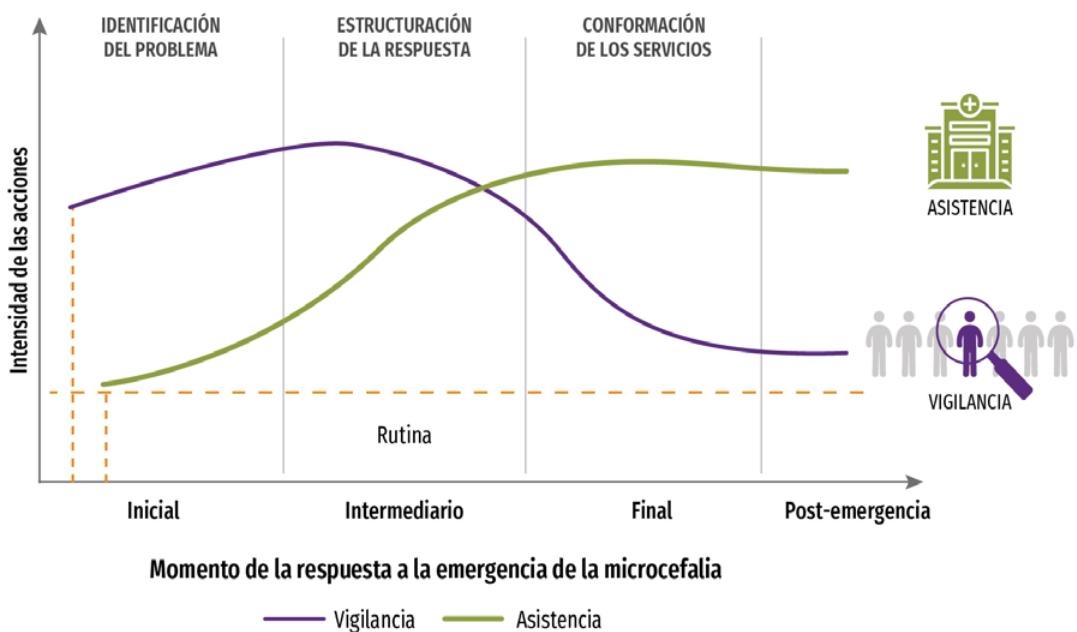
Otro hito importante fue la creación del Centro de Apoyo a Familias de Niños con Microcefalia (NAFCM), implementado en mayo de 2016. El NAFCM fue concebido con el objetivo de descentralizar el manejo de la microcefalia a las 12 Gerencias Regionales de Salud (Geres) de Pernambuco, con el alcance de coordinar, monitorear y apoyar las acciones regionalizadas de búsqueda activa,

diagnóstico, rehabilitación y monitoreo de niños notificados con SCZ y ayudar a sus familias. Con la perspectiva de la transversalidad del cuidado, el Centro trabaja de manera intersectorial, articulando acciones con la educación para la inclusión de la niñez en la red educativa y con la asistencia social, con el fin de minimizar situaciones de vulnerabilidad.

ACCIONES DE VIGILANCIA Y ASISTENCIA A SALUD

Para la descripción de las acciones de vigilancia y atención a la salud, se eligió una construcción gráfica de un cronograma de la organización de la respuesta de los sectores. La intensidad y rapidez de implementación de las acciones se dio de manera diferente hasta que se establecieron las necesidades reales del público objetivo y la estructuración del trabajo de estos sectores (Figura 3).

Figura 3 – Representación ilustrativa de la evolución de la respuesta de emergencia de salud pública a la microcefalia, Pernambuco, octubre de 2015 a julio de 2017²⁴



Fuente: Adaptado de Aguiar *et al.* (2020)²⁵.

Al inicio de la ESP, la arena de decisión dirigió la mayoría de las propuestas para la respuesta rápida de vigilancia, con el fin de garantizar la detección de casos para medir y caracterizar el evento en aspectos clínicos y epidemiológicos y permitir la alimentación de instancias de gobierno local y nacional e internacional con informaciones oportunas. Las acciones asistenciales enfocadas a apoyar acciones de vigilancia. En ese momento, los esfuerzos se centraron en los servicios de referencia en la capital, con expansión de la atención y el diagnóstico más allá de la rutina.

En la fase intermedia (Figura 3), la toma de decisiones de vigilancia se orientó hacia la adecuación del proceso de trabajo (detección, notificación, investigación y seguimiento de gestantes con exantema y casos sospechosos de microcefalia intrauterina y posparto) y estructuración de los servicios de vigilancia epidemiológica (contratación y capacitación de recursos humanos), vigilancia de laboratorio (flujo, recolección de muestras y capacitación en diagnóstico) y el Servicio de Verificación de Defunciones (investigación etiológica de mortinatos), además de apoyar a los municipios en riesgo de arbovirus.

Las soluciones de atención, en la fase intermedia, se dirigieron a la descentralización de la atención en las cuatro macrorregiones del estado, con una ampliación de 2 a 32 unidades de atención para niños con microcefalia, en el período de 2015 a 2017.¹¹ Las acciones relacionadas con los recién nacidos con microcefalia fueron orientadas al ámbito hospitalario (antecedentes, examen físico e imagenológico, evaluación oftalmológica), atención posthospitalaria (evaluación especializada, ecocardiograma, emisión otoacústica, entre otros) y atención diagnóstica a gestantes con exantema, con apoyo a los municipios. A ello se suma la realización de esfuerzos conjuntos de asistencia en regiones con falta de asistencia especializada o en aquellas con acumulación de notificaciones sin definición diagnóstica.

En el tercer momento (Figura 2), las deliberaciones fueron de carácter estructural para los servicios, dado el auge de actividades complejas y de mayor costo. Las decisiones se orientaron a consolidar los servicios asistenciales en las macrorregiones y fortalecer la coordinación, monitorear la línea de atención y estructurar la red para el período post-emergencia. La asistencia se centró en la puesta en marcha de la red de atención clínica, diagnóstico, rehabilitación y regulación de procedimientos especializados. En vigilancia, la centralidad fue la rapidez del diagnóstico de laboratorio, el cierre de casos con investigación tardía, la creación de un área técnica para la vigilancia del SCZ y el panel de monitoreo de arbovirus y SCZ.

LA VIGILANCIA DE OTRAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE ETIOLOGÍA INFECCIOSA

Cinco años después del inicio del ESP de microcefalia, las acciones que se desencadenaron fueron tomando forma y, en 2017, la estructuración de la vigilancia de SCZ y otras etiologías infecciosas, como las causadas por sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simple, comenzó, cuyas iniciales forman el acrónimo STORCH.

La vigilancia de SCZ y otras etiologías infecciosas (STORCH) se encuentra en un cambio de paradigma hacia un enfoque integrado, ya que realiza muchas funciones utilizando estructuras y procesos de trabajo similares. Actualmente, esta vigilancia se basa en indicadores, que consisten en la recolección, análisis e interpretación de datos estructurados, con el propósito de evaluar el riesgo para la salud pública y difundir medidas de control y prevención. Sin embargo, se requiere un esfuerzo especial para diseñar indicadores de calidad para la vigilancia integrada de SCZ y otras etiologías, considerando la elaboración de indicadores universales y específicos para cada enfermedad, ya que requieren diferentes datos de vigilancia.

La construcción de esta estructura y los procesos de trabajo de vigilancia es fundamental para controlar la transmisión congénita del virus Zika y reducir su daño a los recién nacidos. En este sentido, se desarrolló un modelo lógico como instrumento de evaluación sistemática que puede generar importantes aportes a la vigilancia integrada de SCZ y otras etiologías infecciosas (Figura 4).

Figura 4 – Modelo lógico para la vigilancia de SCZ y otras etiologías infecciosas a nivel estatal



Fuente: Adaptado de Aguiar *et al.* (2021).²⁷

Legenda: SCZ – Síndrome congénita asociada a la infección por virus del Zika.

CONSIDERACIONES FINALES

La capacidad del virus Zika para originar anomalías congénitas era desconocida hasta la ocurrencia de la epidemia en Brasil. Sus complicaciones se caracterizan por ser un importante problema de salud pública, con impacto social y económico relacionado con la atención de la salud de los niños afectados y sus familias.

El monitoreo completo y continuo del perfil SCZ es esencial para caracterizar el evento. La integración de la vigilancia de las SCZ con otras ya establecidas (síndrome de rubéola congénita y sífilis) y algunas en implementación (toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes simple) requerirá compromiso político, apoyo financiero adecuado, así como una amplia discusión y comprensión de este proceso de enfoque integrado. Sin embargo, el esfuerzo debe enfocarse en la disponibilidad de información para la acción, y esto requerirá actividades centrales (detección de casos, notificación, investigación epidemiológica, confirmación, análisis, interpretación y acción) y funciones de apoyo (estándares epidemiológicos, capacitación, apoyo de laboratorio, provisión de tratamientos específicos, supervisión y apoyo económico) similares.

No hay duda de que se han aprendido muchas lecciones de la respuesta al surgimiento de la microcefalia. Este informe de experiencia destaca el recorrido de una nueva vigilancia que nació de la detección de un evento inusual en Pernambuco y que necesita asegurar su lugar en la agenda de salud pública. Por ello, las tres esferas de gobierno (federal, estatal y municipal) que conforman el Sistema Único de Salud tienen la tarea de garantizar políticas públicas que permitan a la población tener acceso universal, integral y equitativo a la salud.

REFERENCIAS

- 1 CARMO, E. H.; PENNA, G.; OLIVEIRA, W. K. de. Emergências de saúde pública: conceito, caracterização, preparação e resposta. *Estudos Avançados*, São Paulo, v. 22, n. 64, p. 19-32, dec. 2008.
- 2 SAMPAIO, J. R. C.; VENTURA, M. A emergência do conceito saúde global: perspectivas para o campo da saúde coletiva. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*, Brasília, DF, v. 5, n. 4, p. 145-155, out./dec. 2016.
- 3 BRASIL. Presidência da República. **Decreto n.º 7.616, de 17 de novembro de 2011**. Dispõe sobre a declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e institui a Força Nacional do Sistema Único de Saúde – FN/SUS. Brasília, DF: Presidência da República, 2011. Disponible en: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7616.htm#:~:text=DECRETO%20N%C2%BA%207.616%2C%20DE%2017,de%20Sa%C3%BAde%20%2D%20FN%2DSUS. Consultado en: 25 mar. 2021.
- 4 TEIXEIRA, M. G. et al. Evaluation of Brazil's public health surveillance system within the context of the International Health Regulations (2005). *Revista Panamericana de Salud Pública*, Washington, D.C., v. 32, n. 1, p. 49-55, July 2012.

- 5 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Diretrizes Nacionais da Vigilância em Saúde**. Brasília, DF: MS, 2010. (Série B. Textos Básicos de Saúde) (Série Pactos pela Saúde 2006, v. 13).
- 6 LIMA, S. S. et al. Estratégia de atuação do Cievs/Pernambuco na resposta à emergência da Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika: uma ação integrativa. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 18, n. 2, p. 443-448, abr./jun. 2018.
- 7 ALBUQUERQUE, M. F. P. M. et al. Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em Epidemiología. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 10, p. e00069018, 2018.
- 8 PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. **Plano Estadual de Saúde: 2016-2019**. Recife: SES/PE, 2016. Disponível en: https://www.conass.org.br/pdf/planos-estaduais-de-saude/PE_PES-2016-2019-FINAL_23_12_2016-1.pdf. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 9 IBGE. **Estimativas da população**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível en: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=resultados>. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 10 PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. **Nota Técnica n.º 20, de 14 de julho de 2015**. Circulação da Febre do Zika vírus em Pernambuco - orientações para a vigilância e a assistência à saúde. Recife: SES/PE, 2015. Disponível en: <http://scf.cpqam.fiocruz.br/merg/index.php/component/phocadownload/category/6-publicacoes?download=206:circulacao-da-febre-do-zika-virus-em-pernambuco>. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 11 PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. **Balanço de gestão 2015-2018**. Recife: SES/PE, 2018. Disponível en: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/balanco_gestao_2015_2018.pdf. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 12 FERREIRA, M. L. B. et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 826-839, Oct. 2020.
- 13 ARAÚJO, T. V. B. et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. **The Lancet. Infectious Diseases**, New York, v. 16, n. 12, p. 1356-1363, Dec. 2016.
- 14 PERNAMBUCO. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Secretaria Estadual de Saúde. **Nota Técnica SEVS/DGCDA n.º 43/15, de 27 de outubro de 2015**. Possível alteração do padrão de ocorrência de microcefalia (anomalia congênita) em nascidos vivos no estado de Pernambuco. Recife: SES/PE, 2015. Disponível en: http://media.wix.com/ugd/3293a8_9dd502333c274e359226be4cd95598b7.pdf. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 15 PERNAMBUCO. **Decreto n.º 42.438 de 29 de novembro de 2015**. Declara situação de Emergência no Estado de Pernambuco por epidemia de dengue e Introducción dos vírus Zika e chikungunya. Recife: Governo do Estado de Pernambuco, 2015. Disponível en: <http://legis.alepe.pe.gov.br/texto.aspx?id=17436>. Consultado en: 25 mar. 2021.
- 16 FRANÇA, G. V. A. de et al. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. **Epidemiología e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 27, n. 2, p. e2017473, 2018.

- 17 BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 1.682, de 30 de julho de 2017.** Declara o encerramento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil e desativa o Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública (COES). Brasília, DF: MS, 2017. Disponível en: <https://www.cosemsrn.org.br/wp-content/uploads/2017/07/portaria1682.pdf>. Consultado en: 25 mar. 2021.
- 18 PERNAMBUCO. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Secretaria de Saúde de São Paulo Pernambuco. **Informe Técnico nº 04/2020.** Disponível en: https://12ad4c92-89c7-4218-9e11-0ee136fa4b92.filesusr.com/ugd/3293a8_c573deff93d24a5c9faa22e2202c2a37.pdf. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 19 DUFFY, M. R. et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 360, n. 24, p. 2536-2543, June 2009.
- 20 BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia. In: BRASIL. Ministério da Saúde: **Blog da Saúde**. Brasília, DF, 28 nov. 2015. Nota à imprensa. Disponível en: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/combate-ao-aedes/50399-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 21 BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 1.813, de 11 de novembro de 2015.** Declara emergência em saúde pública de importância nacional por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. Brasília, DF: MS, 2015. Disponível en: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1813_11_11_2015.html. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 22 GÖTTEMIS, L. B. D. et al. O modelo dos múltiplos fluxos de Kingdon na análise de políticas de saúde: aplicabilidades, contribuições e limites. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 511-520, abr./jun. 2013.
- 23 PERNAMBUCO. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Secretaria de Saúde de Pernambuco. **Nota Técnica SEVS/DGCDA n.º 44/15, de 30 de outubro de 2015.** Atualização sobre o aumento da ocorrência de microcefalia (anomalia congênita) em nascidos vivos em Pernambuco. Recife: SES/PE, 2015. Disponível en: https://12ad4c92-89c7-4218-9e11-0ee136fa4b92.filesusr.com/ugd/3293a8_e10e1aec30d7450abeeffdc251b0016c.pdf. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 24 AGUIAR, L. R.; FRIAS, P. G.; MIRANDA-FILHO, D. de B. **Análise da implantação da resposta à emergência da microcefalia em Pernambuco, 2015-2017.** 2020. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, 2020.
- 25 PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. **Gerências regionais de saúde.** Recife: SES/PE, [2021]. Disponível en: <http://portal.saude.pe.gov.br/secretaria-executiva-de-coordenacao-geral/gerencias-regionais-de-saude>. Consultado en: 29 abr. 2021.
- 26 BRASIL. Ministério da Saúde. **Registro de eventos em saúde pública:** Microcefalia. Brasília, DF: MS, [2021]. Disponível en: <http://www.resp.saude.gov.br/microcefalia#/painel>. Consultado en: 29 abr. 2021.
- 27 AGUIAR, L. F.; FRIAS, P. G.; QUININO, L. R. M.; MIRANDA-FILHO, D. B. Avaliação da implantação da resposta à emergência de saúde pública de microcefalia no Estado de Pernambuco, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 8, e00271020, Set. 2020. Disponível en: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/artigo/1479/avaliacao-da-implantacao-da-resposta-a-emergencia-de-saude-publica-de-microcefalia-no-estado-de-pernambuco-brasil>. Acesso em 17 Ago. 2021.

13

ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN EL SISTEMA DE INFORMACIÓN SOBRE NACIDOS VIVOS, 2001-2020: INFORME DE EXPERIENCIA DE GESTIÓN DE SISTEMAS EN LA CIUDAD DE SÃO PAULO

RESUMEN

OBJETIVO

Informar las acciones tomadas por los gerentes del Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (Sinasc) de la Secretaría Municipal de Salud de São Paulo (SMS-SP), de 2001 a 2020, para aumentar la notificación de anomalías congénitas (AC) y mejorar el diligenciamiento en los campos de la Declaración de Nacido Vivo (DNV) del municipio.

MÉTODOS

Se realizó un análisis documental de los registros de las acciones realizadas por la dirección del SINASC en la ciudad de São Paulo, de 2001 a 2020, con el objetivo de promover el registro de AC y mejorar la calidad del diligenciamiento de la DNV. Este informe también se basa en la experiencia de las gerentes del SINASC en la ciudad, autoras de este capítulo. Para demostrar la evolución de la notificación y la calidad de los datos, se analizó la serie histórica de Sinasc de 2001 a 2020.

RESULTADOS

Entre 2001 y 2020 se llevaron a cabo varias acciones: visitas a hospitales públicos y privados y maternidades de la ciudad, que en el período se redujeron de 120 a 84 establecimientos; cursos de capacitación en diagnóstico y registro de AC, producción de material didáctico e informativo; atención continua y estrecho contacto con los equipos de maternidad e institución del Sello Sinasc para premiar la excelencia del trabajo. El principal resultado de estas acciones se muestra en este capítulo: la reducción de la falta de diligenciamiento del campo 6 de la DNV, con tasas en torno al 25% al inicio de la serie histórica, que llegó prácticamente al 0%, y la notificación desde el 0,4% al 2% de AC.

CONCLUSIÓN

La adopción de prácticas y acciones continuas de la gestión municipal del Sinasc con las maternidades promueve la adecuada notificación de las AC, imprescindible para implementar sistemas de monitoreo y vigilancia.

PALABRAS CLAVE:

Anomalías congénitas. Nacido vivo. Sistema de información. Estadísticas vitales.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas (AC) son cambios en el desarrollo embrionofetal, morfológico y/o funcional presentes desde la vida prenatal e identificados en esta etapa, al nacer e incluso más tarde, en la edad adulta.¹ Son un problema de salud pública debido a una serie de factores: a) se estima que alrededor de 300.000 recién nacidos mueren en los primeros 28 días de vida, en todo el mundo, anualmente, por causa de las AC; b) por lo general, contribuyen a diferentes tipos de discapacidades o incapacidades a lo largo de la vida, con importantes consecuencias para las personas afectadas, sus familias, los sistemas de salud y la sociedad; c) la mayoría de las veces no se identifica la causa y, en las otras, factores genéticos, infecciosos, nutricionales o la exposición a teratógenos ambientales son los factores causales; d) algunas AC se pueden prevenir mediante diferentes enfoques, como la vacunación; suplementación o fortificación de alimentos y atención prenatal adecuada con identificación de factores de riesgo.¹

Desde el 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha realizado varias recomendaciones para la vigilancia de las AC. En el documento de la 63^a Asamblea Mundial de la Salud, en 2010, entre las diversas acciones de un programa nacional de prevención y atención de las AC, la OMS incluye el establecimiento de sistemas de vigilancia adecuados para estas condiciones. Indica para tal acción que, en la implementación de estos sistemas, se puede obtener apoyo a través de la colaboración con los sistemas de vigilancia existentes, como el International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR), el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), el International Database of Craniofacial Anomalies (IDCFA) y el European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT).

El Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (Sinasc) fue implementado en Brasil por el Ministerio de Salud (MS) en 1990, con el objetivo de registrar información sobre todos los nacidos vivos en el territorio nacional, permitiendo la construcción de indicadores sobre atención prenatal, asistencia al parto y perfil epidemiológico de nacidos vivos y madres.³

A partir de la década del 2000, se publicaron varios estudios sobre la prevalencia y los factores de riesgo de las AC en Brasil. Aunque existen descripciones en varias unidades de la Federación (UF), la mayoría de ellas se basan en pequeñas muestras observacionales, hospitalarias y retrospectivas.⁴⁻⁷ Trabajos con muestras más representativas, incluyendo más de 30.000 nacimientos, también se han publicado.⁸⁻¹⁰ Con base en los datos contenidos en la Declaración de Nacido Vivo (DNV), la muestra analizada referida a 41.838 recién nacidos en el Vale do Paraíba Paulista reveló que en el 1,5% no se cumplió el campo correspondiente a la anomalía congénita, y el 0,76% de los registros tenía al menos una AC.⁸ En otros estudios también se ha observado la situación de un elevado número de DNV no cumplimentados en el campo 6 o con un bajo registro de ellos (prevalencia inferior al 1%).^{9,10}

Al menos una docena de artículos informan la prevalencia de AC, basados en registros Sinasc, con muestras amplias. Uno de ellos analiza los nacimientos ocurridos en Rio Grande do Sul,¹¹ en el período de 2005 a 2014. Se registraron un total de 1.386.803 nacidos vivos (NV), y la prevalencia media global de casos diagnosticados con AC observado fue inferior al 1% (0,92%).

El interesante artículo “Qualidade da notificação de anomalias congênitas pelo Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc): estudo comparativo nos anos 2004 e 2007” va más allá de la simple observación de la prevalencia al nacimiento de las AC.¹² Las autoras compararon el registro de casos de NVs con AC en siete maternidades de diferentes ciudades brasileñas en dos años: 2004 y 2007, con muestras de 27.945 y 25.907, respectivamente. Estos registros fueron comparados, en los mismos hospitales de maternidad, con el registro de hospital de ECLAMC, que se considera el estándar de oro. Los resultados indicaron que, en 2004, al menos el 40% de las AC no estaban registradas y que esta situación se mantuvo en 2007. Concluyen señalando la necesidad de inversiones para mejorar la calidad de notificación de las AC en Sinasc.

El objetivo de este trabajo es reportar las acciones desarrolladas por la dirección del Sinasc de la Secretaría Municipal de Salud de São Paulo (SMS-SP), en el período de 2001 al 2020, para incrementar la notificación de AC y mejorar el diligenciamiento de campos de la DNV en la ciudad.

MÉTODOS

Se realizó un análisis documental de los registros de acciones realizadas por los gerentes de Sinasc en la ciudad de São Paulo (MSP), de 2001 a 2020, con el objetivo de promover el registro de AC en Sinasc y mejorar la calidad de llenado de la DNV. Este informe también se basa en la experiencia de los gerentes del SINASC en la ciudad, autoras de este capítulo.

Desde la implementación del Sinasc en el MSP, en el año 2000, los establecimientos que realizan partos han diligenciado y tecleado la DNV directamente en la aplicación computarizada, lo que facilita la recolección de datos, minimiza el subregistro y, sobre todo, el retraso del registro. La información para el diligenciamiento de la DNV es recolectada por profesionales de enfermería y/o administrativos, consultando la historia clínica y entrevistas con las madres.

Para demostrar la evolución de la notificación y la calidad de los datos en el campo 6 de la DNV, se analizaron las proporciones de registro (presencia de AC) y ausencia de información (ignorada y sin completar) en la serie histórica de Sinasc de 2001 a 2020.

RESULTADOS

Desde su implementación, Sinasc SMS-SP ha establecido canales de comunicación permanente con hospitales/maternidades para orientación y aclaración de dudas, tanto presencial como a distancia (teléfono, correo electrónico, otros).

A partir de 2005, la Coordinación de Epidemiología e Información (CEInfo)/Gestión Sinasc de SMS-SP inició una alianza con el Centro de Genética Médica de la Universidad Federal de São Paulo (CGM-Unifesp), desde entonces realizando cursos regulares a neonatólogos, pediatras, genetistas, ginecólogos/obstetras, enfermeras, para actualizar y mejorar el contenido teórico-clínico para el diagnóstico oportuno de las AC al nacer, enfatizando la necesidad e importancia de registrar este diagnóstico en la DNV y SINASC, totalizando 21 cursos al 2020.

Otras acciones se desarrollaron a partir de 2005, a saber:

- 1 Seminarios, talleres individuales y colectivos, reuniones técnicas dirigidas a los profesionales que completan la información en DNV y para quienes ingresan estos datos en Sinasc.
- 2 Orientación y apoyo a los hospitales, por teléfono, correo electrónico, WhatsApp, para responder preguntas sobre codificación de AC e identificar casos con diagnósticos complejos, con la colaboración del Programa de Mejora de la Información de Mortalidad por SMS (Pro-Aim)-SP y CGM-Unifesp.
- 3 Elaboración de Manual de anomalías congénitas, en colaboración con CGM-Unifesp: 1^a edición en 2008,¹³ 2^a edición en 2012,¹⁴ revisada y ampliada, que contiene la colección de imágenes proporcionadas por ECLAMC para facilitar la identificación diagnóstica, disponibles en el sitio web de Sinasc y distribuidas impresas a hospitales, otros servicios de salud, médicos, enfermeras y otros empleados de Sinasc. En 2017, estuvo disponible en Códigos QR, por capítulos y en la versión completa.¹⁵
- 4 Elaboración de directrices a los hospitales relacionadas con el diagnóstico de microcefalia, en alianza con otras áreas técnicas de SMS-SP, para notificación de casos en Sinasc, en diciembre de 2015.¹⁶
- 5 Elaboración de manuales impresos y electrónicos (2008 y 2010) para orientar el diligenciamiento de la DNV y su registro en Sinasc.¹⁷
- 6 Realización de videos sobre la técnica de medición de la circunferencia de la cabeza,¹⁸ en 2017, y orientación sobre cómo completar el DNV y escribirlo en Sinasc,¹⁹ en 2020.
- 7 Creación y mantenimiento de la página Sinasc, disponible en el portal de la Municipalidad de São Paulo, con legislación, publicaciones y lineamientos para hospitales, oficinas de registro civil, profesionales que brindan asistencia a partos domiciliarios y otra información.²⁰
- 8 Seguimiento de la información a través de la aplicación Monitora-Sinasc, desarrollada por la Dirección de Sinasc MSP en 2011. Permite tanto a la gestión del sistema como a cada hospital del municipio, mediante login y contraseña, acceder a informes que identifican los campos de la DNV sin llenar, con información ignorada o inconsistente, permitiendo autonomía a los establecimientos para realizar las correcciones necesarias en el sistema.^{20,21}
- 9 Sello Sinasc, estrategia implementada en el MSP en 2009, para conciliar monitoreo, evaluación e incentivo, en forma de certificación anual otorgada a establecimientos de salud que cumplan con los criterios de puntualidad predeterminados (inclusión en el sistema de todos los nacimientos hasta los 15 días del mes posterior al nacimiento) y completitud de las variables (del 95% al 100%).^{22,23}

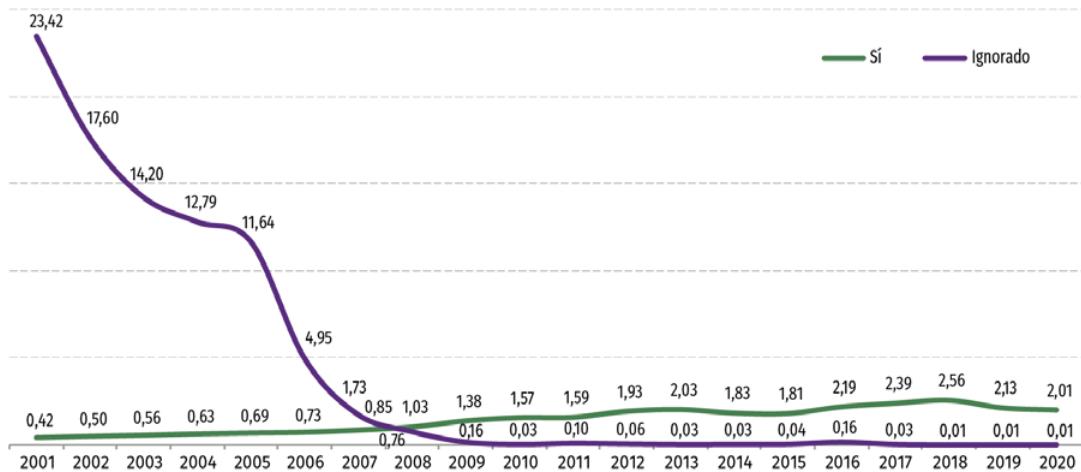
En el período de 2001 a 2020, el NV total de nacimientos ocurridos en el MSP y registrados en Sinasc disminuyó aproximadamente 17,0% (Tabla 1). En cuanto a la "Presencia de AC" en la DNV, hubo una reducción en la información ignorada/ausente de 23,42% en 2001 a 0,01% en 2020, y un aumento en la notificación de AC, de 0,42% a 2,01%, en el mismo período (Tabla 1, Gráfico 1).

Tabla 1 – Número y proporción de nacidos vivos, según información de presencia de anomalías congénitas y año de nacimiento. Ciudad de ocurrencia de nacimiento: São Paulo, 2001 a 2020

| AÑO DE NACIMIENTO | SI | | NO | | IGNORADO | | TOTAL DE NVs |
|----------------------|-------|------|---------|-------|----------|-------|-----------------|
| | N | % | N | % | N | % | |
| 2001 | 830 | 0,42 | 150.030 | 76,16 | 46.128 | 23,42 | 196.988 |
| 2002 | 977 | 0,50 | 161.145 | 81,90 | 34.635 | 17,60 | 196.757 |
| 2003 | 1.098 | 0,56 | 166.827 | 85,24 | 27.791 | 14,20 | 195.716 |
| 2004 | 1.252 | 0,63 | 170.786 | 86,58 | 25.223 | 12,79 | 197.261 |
| 2005 | 1.338 | 0,69 | 170.241 | 87,67 | 22.604 | 11,64 | 194.183 |
| 2006 | 1.397 | 0,73 | 179.870 | 94,32 | 9.436 | 4,95 | 190.703 |
| 2007 | 1.612 | 0,85 | 183.991 | 97,42 | 3.270 | 1,73 | 188.873 |
| 2008 | 1.960 | 1,03 | 186.357 | 98,20 | 1.447 | 0,76 | 189.764 |
| 2009 | 2.646 | 1,38 | 188.367 | 98,45 | 310 | 0,16 | 191.323 |
| 2010 | 3.003 | 1,57 | 188.487 | 98,40 | 59 | 0,03 | 191.549 |
| 2011 | 3.085 | 1,59 | 190.916 | 98,32 | 185 | 0,10 | 194.186 |
| 2012 | 3.767 | 1,93 | 191.224 | 98,01 | 113 | 0,06 | 195.104 |
| 2013 | 3.915 | 2,03 | 188.708 | 97,94 | 54 | 0,03 | 192.677 |
| 2014 | 3.625 | 1,83 | 194.426 | 98,14 | 66 | 0,03 | 198.117 |
| 2015 | 3.586 | 1,81 | 194.786 | 98,15 | 81 | 0,04 | 198.453 |
| 2016 | 4.138 | 2,19 | 184.613 | 97,65 | 299 | 0,16 | 189.050 |
| 2017 | 4.535 | 2,39 | 185.137 | 97,58 | 62 | 0,03 | 189.734 |
| 2018 | 4.740 | 2,56 | 180.264 | 97,43 | 13 | 0,01 | 185.017 |
| 2019 | 3.778 | 2,13 | 173.841 | 97,87 | 11 | 0,01 | 177.630 |
| 2020 | 3.281 | 2,01 | 160.266 | 97,99 | 11 | 0,01 | 163.558 |

Fuente: Sistema de Información sobre Nacidos Vivos/Secretaría Municipal de Salud de São Paulo, febrero de 2021³².

Gráfico 1 – Proporción de nacidos vivos, según información sobre presencia de anomalías congénitas y año de nacimiento. Ciudad de ocurrencia de nacimiento: São Paulo, 2001 a 2020

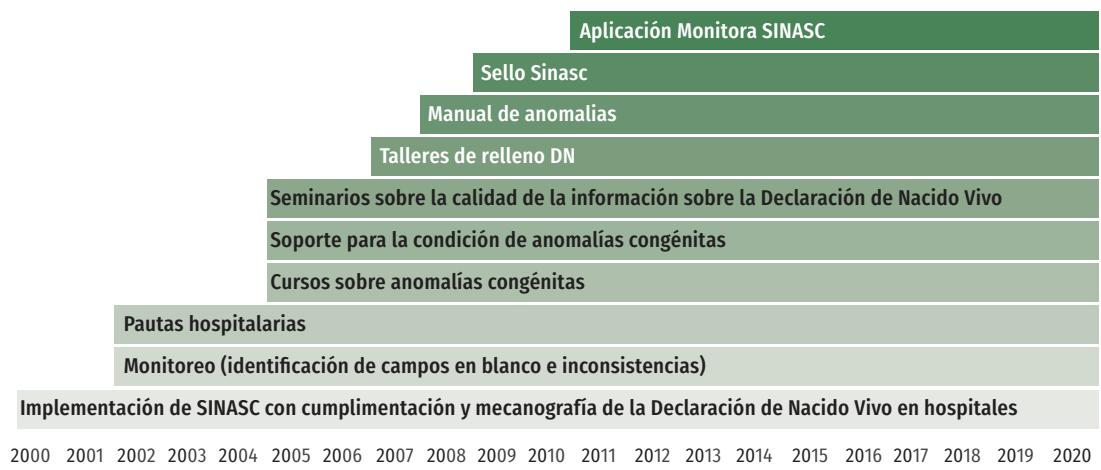


Fuente: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo, fevereiro de 2021³².

En la línea de tiempo (Figura 1), es posible seguir las diversas estrategias desarrolladas que contribuyeron a los cambios observados.

Figura 1 – Estrategias adoptadas por la dirección del Sistema de Información sobre Nacidos Vivos de la ciudad de São Paulo, para mejorar la calidad de la información, 2001 a 2020

CRONOLOGÍA DE LAS ESTRATEGIAS DE GESTIÓN DEL SINASC EN LA CIUDAD DE SÃO PAULO



Fuente: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo, fevereiro de 2021.³²

DISCUSIÓN

Las recomendaciones, en el ámbito de la OMS en 1958, hicieron evidente la necesidad de realizar estudios prospectivos de las AC en diferentes países, que deberían ser hospitalarios en maternidades seleccionadas. Estas discusiones culminaron en el primer estudio epidemiológico mundial de las AC detectadas al nacer. La publicación histórica tuvo lugar en 1966, en un suplemento especial de la *Bulletin of the World Health Organization* con 127 páginas que informó el estudio de nacidos vivos y defunciones con AC en 24 maternidades de 16 países, con 421.781 recién nacidos.²⁴ Brasil estuvo representado por un hospital de maternidad en la ciudad de São Paulo, un hito en la clínica brasileña de obstetricia y neonatología, Casa Maternal Leonor Mendes de Barros. Creado en 1944 por el gobierno del estado de São Paulo y cedido a la Legión Asistencial Brasileña (LBA), el Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros (HMLMB) fue inaugurado como Hogar Materno-infantil, con el objetivo de brindar atención a las mujeres necesitadas, especialmente embarazadas y parturientas. En 1987, con la implementación del Sistema Único de Salud (SUS), se convierte en el hospital propio de la Secretaría de Salud del Estado de São Paulo. Brinda atención especializada en obstetricia, ginecología y neonatología, y es uno de los hospitales de referencia para embarazadas de alto riesgo, siendo premiado y reconocido por organismos internacionales como la OMS y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF).²⁵ En las décadas de 1950 hasta la de 1980, decenas de estudios epidemiológicos hospitalarios prospectivos o retrospectivos, de casos-controles o no, como el del Hospital Leonor, investigaron las AC en recién nacidos de todos los continentes. Las diferencias en la prevalencia de ciertas AC fueron evidentes, en la mayoría de los casos, relacionadas con los estratos étnicos y/o geográficos de la población de referencia. La prevalencia global de AC se caracterizó por estar entre el 2% y el 3%.²⁶

Las acciones desarrolladas por los gerentes de SMS-SP Sinasc, desde el año 2001, tuvieron como meta alcanzar la notificación de al menos 2% de AC en el sistema. Como se observa en la Tabla 1, Gráfico 1 y Figura 1, este hito comienza a alcanzarse y mantenerse 10 años después.

La implementación y, sobre todo, el mantenimiento de cada estrategia, en un proceso de trabajo que se fue mejorando y ampliando progresivamente, fue determinante en la calificación de la información sobre NV, con una reducción en el número de ignorados o ausentes y un aumento en los registros de AC. El apoyo continuo a la codificación, el proceso de educación permanente con cursos orientados a mejorar el diagnóstico y registro de anomalías congénitas en DNV y SINASC, reuniones en hospitales, a atender necesidades locales, fueron elementos clave.

La ampliación del monitoreo, inicialmente realizado solo por gerentes de Sinasc, de Monitora-Sinasc,^{21,27} en 2011 supuso un hito hacia el protagonismo de los hospitales, con la posibilidad de comprobar de forma autónoma las inconsistencias y campos sin llenar para su corrección.

Merece destacarse el Sello Sinasc, galardón motivador que ha potenciado el conjunto de acciones realizadas, además de dar visibilidad a los establecimientos de salud que se comprometen a llenar la DNV de manera calificada e ingresarla en el sistema en tiempo oportuno.

La continuidad de las acciones en el tiempo brindó estímulo, confianza, reciprocidad, fortalecimiento de lazos y mayor articulación entre los distintos sectores vinculados al Sinasc.^{28,29} Estudio cualitativo realizado en el MSP con enfermeras(os) de hospitales públicos y privados encontró que los profesionales se identifican como parte integral del proceso de producción de información del Sinasc, entendiendo el significado y la importancia de lo que hacen. Los autores informaron que la participación de los profesionales de enfermería fue fundamental para la calidad de los registros.²⁸

Cabe destacar la participación de Sinasc MSP, como miembro de la Red Latinoamericana de Vigilancia de Malformaciones Congénitas (ReLAMC),³⁰ desde su creación en 2016. Integrado por los países de América del Sur, Centro, Caribe y México, tiene como objetivo fortalecer la vigilancia y brindar información actualizada y confiable sobre las AC en América Latina. Formar parte de esta red representa, para el municipio de São Paulo, un logro y compromiso cada vez mayor en la producción y calidad de los datos, además de valiosas oportunidades de colaboración, crecimiento, intercambio de experiencias y realización de estudios conjuntos, para mejorar las políticas públicas de salud.

Sin embargo, existen desafíos que superar para reducir aún más la subnotificación y que requieren nuevos enfoques, especialmente con respecto a la heterogeneidad de prevalencia observada entre los diferentes hospitales de maternidad en el MSP. Algunos aspectos desfavorables y relevantes que interfieren en la obtención de información sobre la presencia de AC se refieren a la organización de los servicios en su proceso de trabajo. Uno de ellos es la alta rotación de profesionales en los establecimientos de salud; otra, la rutina establecida por algunas instituciones para el diligenciamiento de la DNV, muchas veces verificada en el propio centro obstétrico, inmediatamente después del nacimiento, comprometiendo la identificación de AC que se pueden observar mejor luego de una anamnesis detallada y la realización de otras pruebas diagnósticas de apoyo. Otro tema es el desconocimiento o incluso la poca atención por parte de algunos profesionales sobre la necesidad de que esta información esté disponible en la historia clínica. La ausencia o inestabilidad del flujo de comunicación entre los sectores hospitalarios también dificulta la captura de información. En ocasiones, la anotación está presente en la historia clínica, pero puede haber dificultades de comprensión, tanto de los profesionales administrativos como de enfermería, en relación con la legibilidad, o incluso si el registro concierne la una AC o no⁹.

Una estrategia para evaluar el subregistro en Sinasc puede ser la relación sistemática con otras bases de datos, como el Sistema de Información sobre Mortalidad (SIM)³¹ y el Sistema de Información Hospitalaria (SIH).

Los avances obtenidos con la mejora de la calidad de la información sobre AC están directamente relacionados con el conjunto de acciones realizadas, algunas de las cuales son bastante innovadoras. Sin embargo, no se pueden perder de vista los múltiples retos actuales que exigen acciones de motivación, seguimiento y mejora permanente.

REFERENCIAS

- 1 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Congenital anomalies**. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>. Consultado en: 3 dec. 2019.
- 2 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Birth defects**. 1 Apr. 2010. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-en.pdf. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 3 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Trasmisíveis. **Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC)**: apresentação. [Brasília, DF: MS, 2021]. Disponible en: <http://svs.aids.gov.br/dantps/cgiae/sinasc/apresentacao/>. Consultado en: 4 feb. 2021.
- 4 COSTA, C. M. D. S.; GAMA, S. G. N. da; LEAL, M. D. C. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: Prevalence and associated factors. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 11, p. 2423-2431, nov. 2006. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006001100016&lng=en&nrm=iso&tlang=en. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 5 AMORIM, M. M. R. de et al. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 6, p. s19-s25, 2006. Supl. 1.
- 6 OLIVEIRA, C. et al. Birth defects in newborns and stillborns: An example of the Brazilian reality. **BMC Reserach Notes**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 343, Dec. 2011. Disponible en: <https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-4-343>. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 7 SILVA, P. F. S. da et al. Pediatric neurodevelopment by prenatal Zika virus exposure: A cross-sectional study of the Microcephaly Epidemic Research Group Cohort. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 472, Oct. 2020. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02331-2>. Consultado en: 15 ene. 2021.
- 8 PINTO, C. O.; NASCIMENTO, L. F. C. Estudo de prevalência de defeitos congênitos no Vale do Paraíba Paulista. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 233-239, set. 2007. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822007000300007&lng=pt&nrm=iso&tlang=pt. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 9 GUERRA, F. A. R. et al. Confiabilidade das informações das declarações de nascido vivo com registro de defeitos congênitos no Município do Rio de Janeiro, Brasil, 2004. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 438-446, feb. 2008. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000200023&lng=pt&nrm=iso&tlang=pt. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 10 RODRIGUES, L. dos S. et al. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. **Epidemiología e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 23, n. 2, p. 295-304, jun. 2014. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222014000200295&lng=en&nrm=iso&tlang=pt. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 11 LUZ, G. D. S.; KARAM, S. de M.; DUMITH, S. C. Anomalias congénitas no estado do Rio Grande do Sul: análise de série temporal. **Epidemiología e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 22, p. e190040, 2019. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000100435&lng=en&nrm=iso&tlang=pt. Consultado en: 23 feb. 2021.

- 12 LUQUETTI, D. V.; KOIFMAN, R. J. Quality of birth defect reporting in the Brazilian Information System on Live Births (SINASC): A comparative study of 2004 and 2007. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 9, p. 1756-1765, 2010. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010000900009&lng=en&nrm=iso&tlang=pt. Consultado en: 4 feb. 2021.
- 13 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiología e Informação. **Declaração de Nascido Vivo:** campo 34: manual de anomalias congénitas. São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, 2008. Disponible en: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/sinasc/SINASC_ManualAnomaliasCongenitas.pdf. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 14 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiología e Informação. **Manual de aperfeiçoamento no diagnóstico de anomalias congênitas.** São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, 2012. Disponible en: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/sinasc/SINASC_ManualAnomaliasCongenitas_2012.pdf. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 15 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiología e Informação. **QR-Code:** manual de anomalias congénitas. São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, 2012. Disponible en: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/sinasc/folder-QR_code_anomalias.pdf. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 16 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Vigilância em Saúde Coordenação das Redes de Atenção à Saúde e Áreas Temáticas. Coordenação de Epidemiología e Informação. **Orientações para notificação no SINASC municipal de São Paulo dos nascidos vivos com diagnóstico de Microcefalia.** São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, 2015. Disponible en: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Protocolo-Registro-Microcefalia-dez-2015.pdf>. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 17 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiología e Informação. **Manual de preenchimento da Declaração de Nascido Vivo.** São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, 2011. Disponible en: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Manual_DN_02fev2011.pdf. Consultado en: 30 mar. 2021.
- 18 VÍDEO sobre técnica de aferição do perímetro cefálico. São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, 2021. 1 vídeo (35 s). Publicado pela Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Disponible en: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/eventos/Tec_afericao_perimetro_cefalico.mp4. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 19 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiología e Informação. **Vídeos sobre preenchimento da Declaração de Nascido Vivo (DN).** São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, 2020. Disponible en: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/Epidemiología_e_informacao/nascidos_vivos/index.php?p=305514. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 20 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiología e Informação. **Nascidos vivos.** São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, c2017. Disponible en: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/Epidemiología_e_informacao/nascidos_vivos/. Consultado en: 26 feb. 2021.

- 21 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação. **Manual para monitoramento do SINASC**. São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, 2019. Disponible en: http://monitorasinas.saude.prefeitura.sp.gov.br/doc/SINASC_Monitoramento_Manual_Usuario.PDF. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 22 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiología e Informação. **Portaria n.º 912/2010**. Estabelece o certificado de qualidade do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos, denominado Selo SINASC. São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, 2010. Disponible en: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/sinasc/Portaria912.pdf>. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 23 BONILHA, E. de A. et al. Cobertura, completude e confiabilidade das informações do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos de maternidades da rede pública no município de São Paulo, 2011. **Epidemiología e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 27, n. 1, p. e201712811, 2018. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000100310&lng=en&nrm=iso&tlang=pt. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 24 STEVENSON, A. C. et al. Congenital malformations: a report of a study of series of consecutive births in 24 centres. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 34, p. 9-127, 1966. Supplement. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/263362/PMC2477188.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 25 SÃO PAULO (Estado). Secretaria do Estado da Saúde. **Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros**. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, [2021]. Disponible en: <https://ses.sp.bvs.br/vhl/rede-de-bibliotecas/hospital-maternidade-leonor-mendes-de-barros/>. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 26 BRUNONI, D. **Anomalias congénitas associadas**: Factores de riesgo, indicadores de morbilidade e mortalidade em uma amostra de nativos. 1990. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1990.
- 27 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiología e Informação. **Monitora SINASC**. São Paulo: Prefeitura do Município de São Paulo, [2021]. Disponible en: <http://monitorasinas.saude.prefeitura.sp.gov.br/>. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 28 SCHOEPS, D. et al. SIM e SINASC: representação social de enfermeiros e profissionais de setores administrativos que atuam em hospitais no município de São Paulo. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1483-1492, maio 2013. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232013000500034&lng=en&nrm=iso&tlang=pt. Consultado en: 26 feb. 2021.
- 29 NICOLA, P. D. R. de et al. A utilização da Internet na notificação dos defeitos congênitos na Declaração de Nascido Vivo em quatro maternidades públicas do Município de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 7, p. 1383-1390, 2010. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/csp/v26n7/17.pdf>. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 30 ORIOLI, I. M. et al. The Latin American network for congenital malformation surveillance: ReLAMC. **American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics**, Hoboken, N. J., v. 184, n. 4, p. 1078-1091, Dec. 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31872>. Consultado en: 26 feb. 2021.

- 31 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Saúde Brasil 2018**: uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível en: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2018_analise_situacao_saude_doencas_agravos_cronicos_desafios_perspectivas.pdf. Consultado en: 26 dec. 2019.
- 32 SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal da Saúde. **SINASC – Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos**. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2021. Disponível en: <http://www.sinasc.saude.prefeitura.sp.gov.br/default.asp>. Consultado en: 29 abr. 2021.

14

**APLICACIÓN WEB
(APP) “THE GLOBAL
BIRTH DEFECTS
DESCRIPTION AND
CODING” PARA
LA DESCRIPCIÓN
Y CODIFICACIÓN
DE ANOMALÍAS
CONGÉNITAS**

RESUMEN

OBJETIVO

Introducir el papel y la funcionalidad de la aplicación “The Global Birth Defects Description and Coding” (GBDDC) para describir y codificar anomalías congénitas.

MÉTODOS

La aplicación fue producida por el Comité Internacional de Herramientas de Vigilancia de Anomalías Congénitas, integrado por miembros de Europa, Latinoamérica, África, Asia y EE. UU., en respuesta a la epidemia del virus Zika en Latinoamérica, y traducido para español y portugués.

RESULTADOS

La aplicación GBDDC contiene imágenes de 98 anomalías congénitas visibles externamente (88 mayores y 10 menores) y 12 síndromes (incluido el Síndrome Congénito por el virus del Zika) o anomalías raras (como los gemelos siameses). Para cada anomalía o síndrome, se proporcionan la definición y el código de la CIE-10. La aplicación también contiene videos de detección de recién nacidos de la OMS/TDR, y muchas páginas de la aplicación tienen información adicional y enlaces a recursos adicionales. Se puede usar en teléfonos móviles y tabletas y funciona en los sistemas operativos Android y Apple, y uno de los aspectos importantes de la versión de vigilancia de la aplicación GBDDC es garantizar la seguridad de los datos.

CONCLUSIÓN

La aplicación GBDDC está diseñada para facilitar la recopilación de datos precisos en entornos de bajos recursos y para proporcionar una herramienta de capacitación introductoria para los profesionales de la salud responsables de identificar y codificar anomalías congénitas. Sin embargo, es importante resaltar que se limita a la vigilancia y la necesidad de investigación, no siendo un dispositivo médico o sanitario.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas. CIE-10. Vigilancia de la salud pública. Vigilancia epidemiológica.

INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas, Brasil, como muchos países de ingresos bajos y medianos, ha atravesado un proceso de transición epidemiológica, en el que las anomalías congénitas han pasado a representar una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil, a medida que las enfermedades infecciosas experimentan una disminución.¹ En 2015, las anomalías se clasificaron como la segunda causa principal de mortalidad de menores de 5 años en Brasil, en comparación con 1990, cuando ocuparon la quinta posición.²

La prevención, la detección y el tratamiento son las principales estrategias recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para reducir la carga de anomalías congénitas.³ En las tres estrategias, la vigilancia de anomalías juega un papel central. En 2010, durante la Asamblea Mundial de la Salud, la OMS aprobó una Resolución sobre defectos congénitos (WHA63.17) que pedía el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia de defectos congénitos a nivel mundial y nacional. De hecho, la reciente epidemia de enfermedad causada por el virus Zika en Brasil y otros países de América Latina, que ha llevado al nacimiento de muchos bebés con anomalías congénitas del sistema nervioso central, ojos y secuelas del neurodesarrollo Síndrome Congénito por el virus del Zika), enfatizó además la necesidad de fortalecer los sistemas de vigilancia en Brasil y otros países de ingresos bajos y medianos.⁴

Un componente crítico del proceso de vigilancia de anomalías congénitas requiere la recopilación de datos precisos en hospitales y/o comunidades, que deben ser reportados al sistema central de vigilancia para su validación. Desafortunadamente, la recopilación de datos precisos (identificación, descripción, codificación y clasificación de anomalías) requiere conocimientos especializados, que a menudo son limitados en lugares con pocos recursos disponibles. Otro desafío importante para los entornos de escasos recursos es la capacidad de transmitir de forma segura y rápida los datos recopilados del hospital o la comunidad al sistema de vigilancia central. Una opción disponible para el equipo de atención médica en el lugar es utilizar una guía de referencia para facilitar la descripción y codificación de anomalías, como el Atlas del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).⁵

En este capítulo, analizamos el papel de la nueva aplicación de codificación y descripción de anomalías congénitas (en inglés, “The Global Birth Defects Description and Coding” o GBDDC) para facilitar la recopilación de datos precisos en entornos de bajos recursos y como una herramienta de formación introductoria para los profesionales sanitarios. La aplicación fue producida por el Comité Internacional de Herramientas de Vigilancia de Anomalías Congénitas, integrado por miembros de Europa, Latinoamérica, África, Asia y EE. UU., en respuesta a la epidemia del virus Zika en Latinoamérica, y será utilizada como herramienta de capacitación para el nuevo programa de vigilancia de anomalías congénitas en Brasil.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA APLICACIÓN

La aplicación GBDDC contiene imágenes de 98 anomalías congénitas visibles externamente (88 mayores y 10 menores) y 12 síndromes (incluido el Síndrome Congénito por el virus del Zika) o anomalías raras (como los gemelos siameses). Para cada anomalía o síndrome, se proporciona la definición y el código de la CIE-10 (consulte el Apéndice A para obtener una lista completa de las anomalías incluidas en la aplicación) y una serie de fotografías y diagramas ilustrativos del Atlas de la OMS/ICBDSR/CDC6 de anomalías congénitas, la base de datos en línea de ECLAMC,⁵ entre otras fuentes.

La aplicación también contiene material de video sobre la detección de recién nacidos proporcionado por la OMS/TDR. Está diseñado para ser utilizado como una herramienta adicional por una amplia gama de profesionales de la salud que contribuyen a la vigilancia y la investigación de anomalías congénitas en entornos de bajos recursos para guiar la descripción y codificación precisas de las anomalías congénitas. La aplicación es solo para fines de vigilancia e investigación, y no está destinada a reemplazar la derivación del bebé a un diagnóstico clínico ni a informarle sobre las opciones de atención que requieren información clínica. Aunque algunos síndromes están incluidos en la aplicación, el diagnóstico del síndrome debe ser realizado por expertos. La aplicación GBDDC se puede utilizar en teléfonos móviles y tabletas y funciona en los sistemas operativos Android y Apple.

La aplicación está disponible en dos versiones:

- ▶ La versión básica diseñada para ser utilizada por personas interesadas en comprender o mejorar el diagnóstico o la codificación de anomalías congénitas. Se puede utilizar con fines de formación y no permite el registro de datos. Ha sido revisado por expertos y ha estado disponible para su uso en las tiendas de Apple y Google Play desde octubre de 2019. Esta versión se probará en Rio Grande do Sul para la vigilancia de anomalías congénitas.
- ▶ La versión de vigilancia es una extensión de la versión básica para permitir el registro de datos personalizados para cada recién nacido. Está diseñada para ser utilizada por sistemas de investigación y vigilancia. Actualmente se está probando en campo. Para los usuarios que desarrollan proyectos aprobados por un Comité de Ética en Investigación, también puede estar disponible la función de toma de fotografías.

Para usar cualquiera de las versiones de la aplicación, el usuario primero debe descargar y registrarse usando un código de registro. Este proceso requiere acceso a Internet, sin embargo, no es necesario conectarse a Internet para navegar por la aplicación, lo que facilita enormemente su uso. La aplicación ha sido traducida al español y portugués. El sitio web de Global Birth Defects (<https://globalbirthdefects.tghn.org/about-us/>) proporciona información adicional sobre la aplicación, incluidas actualizaciones y videos de capacitación.

CÓMO DESCARGAR Y REGISTRARSE PARA USAR LA APLICACIÓN

La aplicación GBDDC está disponible para su descarga en Google Play Store y Apple Store. Después de descargar la aplicación, deberá registrarse con un código de registro. Este código determina qué versión de la aplicación estará disponible para usar. Para la versión básica, use el código **XJNL**.

Durante el registro, el usuario debe proporcionar algunos datos personales y crear una contraseña. Luego, el usuario debe iniciar sesión con su nombre de usuario y contraseña para acceder a la aplicación. El requisito de un código de registro y la necesidad de iniciar sesión significa que las imágenes de la aplicación solo pueden ser vistas por usuarios registrados y proporciona seguridad de datos para los usuarios de la versión de vigilancia. La aplicación permite múltiples cuentas de usuario en el mismo dispositivo (por ejemplo, tableta).

Para obtener un código de registro para utilizar la versión de vigilancia, los usuarios deben registrarse primero en el sitio web de Global Birth Defects (correo electrónico: globalbirthdefects@tghn.org) para poder emitir un código institucional único. Un video sobre la descarga y el registro está disponible en globalbirthdefects.tghn.org.

CÓMO UTILIZAR LA APLICACIÓN GBDDC

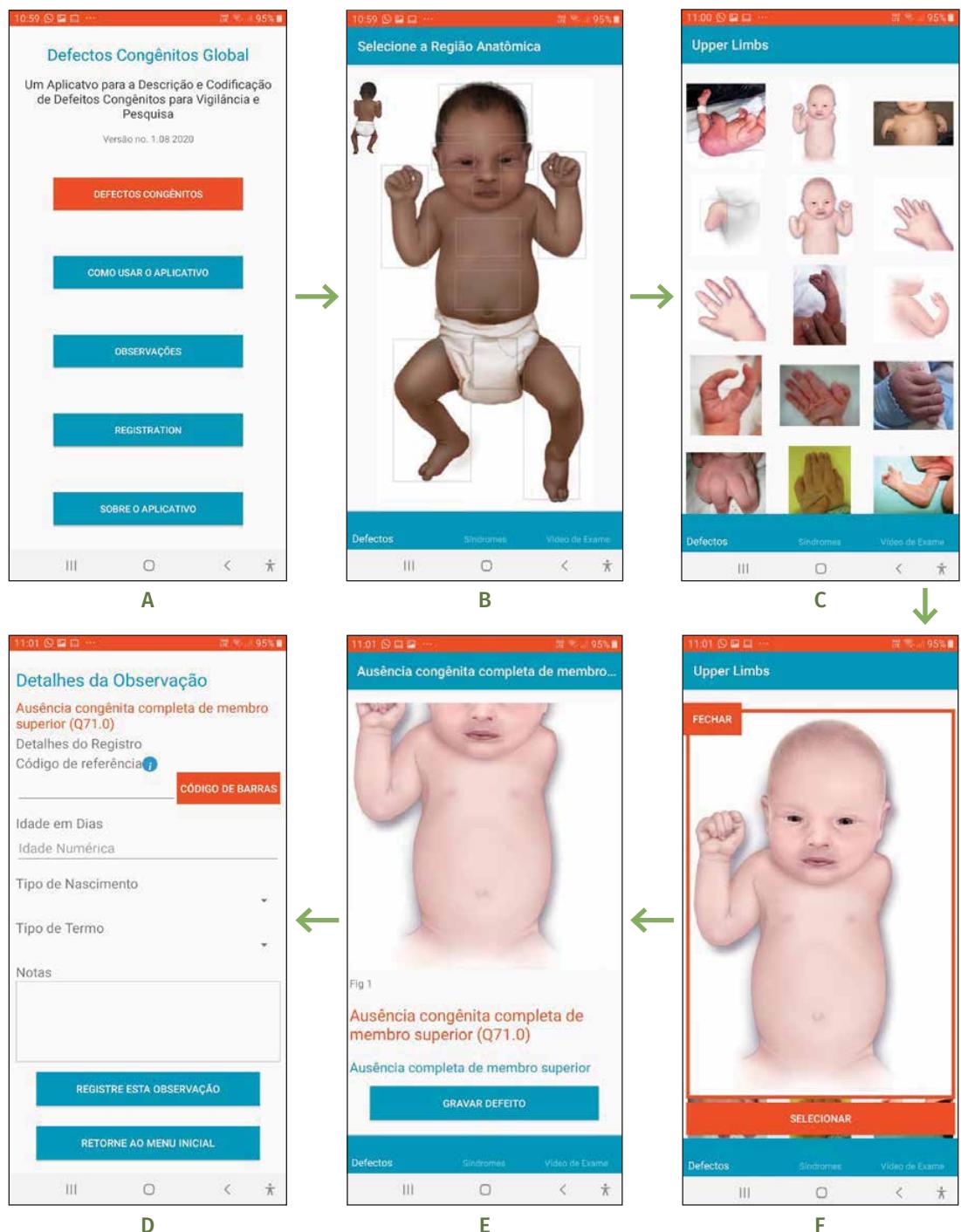
La aplicación está diseñada para ser utilizada por profesionales de la salud o investigadores que examinan al bebé justo después o unos días después del nacimiento en busca de anomalías congénitas más grandes y visibles externamente.

El proceso simplemente requiere elegir la imagen correcta entre varias opciones diferentes. A medida que el usuario toca la pantalla, la aplicación permite seleccionar una región del cuerpo y luego seleccionar entre una serie de imágenes para elegir la anomalía congénita que más se asemeja a lo que se está observando en el paciente (bebé) (Figura 1).

Las versiones básicas y de vigilancia pueden facilitar la identificación, descripción y codificación precisas de anomalías congénitas. Los usuarios de la versión de vigilancia pueden acceder a la página "Detalles de la observación" (Figura 1F), donde pueden ingresar una pequeña cantidad de información de diagnóstico. Para cada anomalía, se muestra el nombre (naranja), el código CIE-10 y la descripción (azul). El usuario de la versión básica puede simplemente copiarlos en su cuaderno o dispositivo de entrada de datos.

Si el bebé tiene múltiples anomalías, el usuario repetirá todos los pasos hasta que se hayan registrado todas las demás anomalías. Es importante que el usuario registre los detalles de la anomalía observada, que puede no estar presente en el texto de descripción predeterminado proporcionado en la aplicación. Detalles como la posición / ubicación de la anomalía (por ejemplo, lado izquierdo o derecho), tamaño / dimensiones, forma y naturaleza de la cubierta de la membrana son características importantes que pueden ayudar en el diagnóstico preciso de la anomalía por parte del especialista que analiza los datos.

Figura 1 – Flujo de selección de anomalías congénitas (p. ej., ausencia congénita completa de miembro superior - Q71.0)¹²



Fuente: Adaptada de la aplicación "The Global Birth Defects Description and Coding", 2021.

DISTINGUIR ANOMALÍAS SIMILARES

La aplicación ayuda a los usuarios a diferenciar entre anomalías congénitas similares (Figura 2A). Un enlace azul oscuro en la página de inicio informa al usuario que existen anomalías similares. Por ejemplo, la Figura 2A distingue entre polidactilia pre-axial y post-axial. La aplicación también ayuda a los usuarios a distinguir y registrar correctamente anomalías con subcategorías que tienen diferentes códigos CIE-10. Por ejemplo, el hipospadias se presenta en la aplicación con tres subcategorías diferentes (glandular, eje medio, penoescrotal), cada una con un código CIE-10 único (Figura 3B). Es posible ver la imagen de una sola anomalía a la vez. Una flecha naranja (Figura 2B) indica al usuario que hay más imágenes para ver desplazándose hacia la derecha. Estas imágenes pueden ser para diferentes subcategorías de anomalías congénitas, por ejemplo, en el caso de hipospadias (Figura 2B).

Se han tomado algunas decisiones con respecto a la precisión con la que se puede esperar que los profesionales de la salud no calificados puedan distinguir visualmente entre anomalías similares. Por ejemplo, el hipospadias se presenta en tres subcategorías en lugar de múltiples subcategorías de la CIE-10. Las displasias esqueléticas se agrupan en un solo código (Q77), con una variedad de fotos. Sin embargo, es importante considerar que la distinción entre los diferentes tipos de displasia esquelética probablemente no será precisa cuando el diagnóstico lo realice un profesional no especializado.

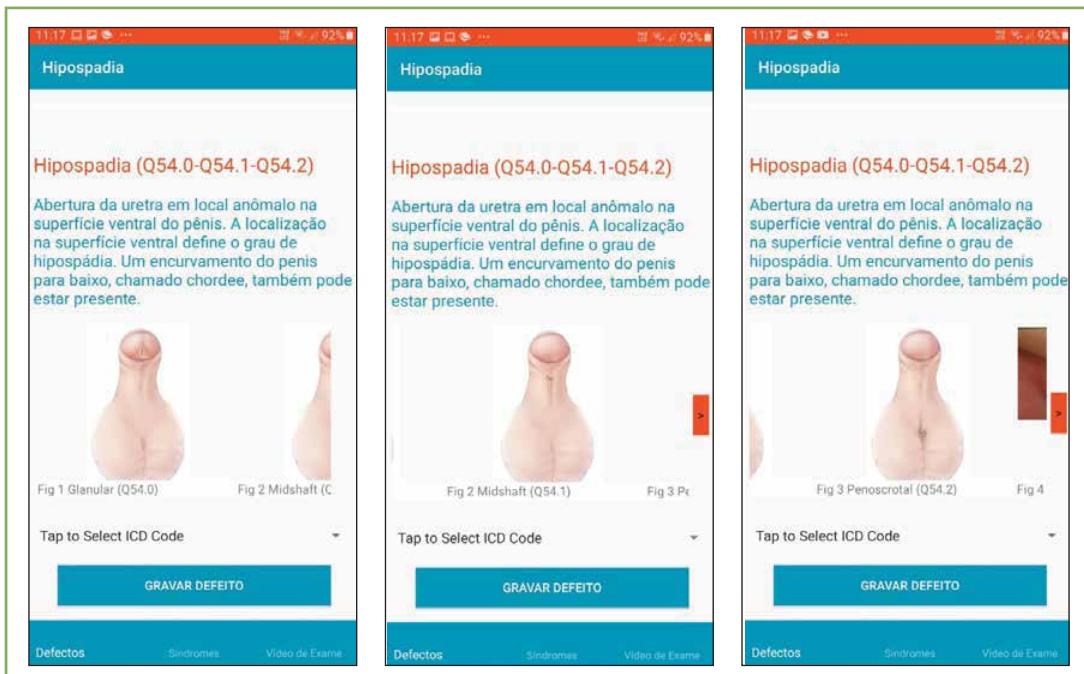
ANOMALÍAS MENORES

Las anomalías menores, definidas como aquellas que no tienen una importancia quirúrgica, médica o estética significativa, son más comunes en los recién nacidos. Son particularmente importantes cuando se registran datos de síndromes, ya que a menudo forman parte de las características de un síndrome. Por otro lado, las anomalías mayores son el foco principal de los sistemas de vigilancia. Se han incluido las diez anomalías menores más comunes en esta aplicación para ayudar a los usuarios a identificar estas anomalías comúnmente observadas al nacer. Además, cabe destacar que estas pequeñas anomalías no necesitan registrarse incluso cuando están aisladas. No se proporcionan códigos CIE-10 para anomalías menores. En la versión de vigilancia, no hay opción para que el usuario registre datos para anomalías menores, pero el usuario puede registrar datos sobre una anomalía menor en el campo "notas" para una anomalía o síndrome mayor.

Figura 2 – “Diagnóstico diferencial” de la polidactilia post-axial y pre-axial de los dedos (A) y las subcategorías de hipospadias con diferentes códigos CIE-10 (B)¹²



A



B

Fuente: Adaptada do aplicativo "The Global Birth Defects Description and Coding", 2021.

SÍNDROMES

Los síndromes son patrones reconocibles de anomalías congénitas (mayores y menores, visibles externamente o no) que aparecen juntas en el mismo bebé y se consideran o reconocen como causalmente relacionadas. Un síndrome puede ser de origen genético (p. ej., Síndrome de Down) o ser causado por un teratógeno ambiental (p. ej., Síndrome Congénito por el virus del Zika). Se cree que la mayoría de las anomalías aisladas son causadas por una combinación de factores genéticos y ambientales. Sin embargo, los síndromes tienen una única causa principal. En la aplicación GBDDC se incluyeron solo algunos síndromes existentes, los cuales fueron seleccionados porque son más fácilmente reconocibles al nacer o porque son importantes para la salud pública por su mayor frecuencia o posibilidad de prevención.

El diagnóstico de síndromes requiere un alto nivel de experiencia para distinguir condiciones similares o para asignar una alteración genética o cromosómica como causa. La aplicación no es suficiente para diagnosticar con precisión los síndromes, es necesario derivar a la madre y al bebé a un especialista para su diagnóstico y asesoramiento. Sin embargo, la aplicación puede ayudar a guiar al usuario a examinar y describir las características observadas en el bebé, así como a plantear hipótesis sobre las posibles causas. Algunos de los síndromes (por ejemplo, trastorno del espectro alcohólico fetal) son particularmente difíciles de diagnosticar al nacer, pero se han incluido con fines educativos debido a su importancia para la salud pública.

La pestaña "Síndrome" se encuentra en la parte inferior de la pantalla de la aplicación. Para registrar datos sobre síndromes, el usuario sigue el mismo camino descrito anteriormente. Los síndromes a menudo se caracterizan por la presencia de múltiples anomalías (incluidas anomalías menores). El usuario debe asegurarse de haber registrado todas las anomalías mayores y menores asociadas con el síndrome, no solo el código del síndrome.

RECODIFICACIÓN DE DATOS PARA EL SÍNDROME CONGÉNITO POR EL VIRUS DEL ZIKA (SCZ) Y MICROCEFALIA

Se presta especial atención al Síndrome Congénito por el virus del Zika (SCZ) y la microcefalia, ya que la aplicación surgió de la necesidad de responder a la epidemia del virus Zika. Para registrar datos de un caso con SCZ, la aplicación solicita al usuario que primero registre la evidencia de infección materna por Zika durante el embarazo (informe materno y/o confirmación de laboratorio) y luego registre cualquier anomalía congénita presente. Una vez que el sistema de vigilancia recibe estos datos, puede evaluar más a fondo si el caso cumple con los criterios para un caso sospechoso o confirmado de SCZ.

La página de microcefalia tiene videos sobre la medición de la circunferencia de la cabeza y gráficos de Intergrowth y de la OMS para los límites de la circunferencia de la cabeza. Una "calculadora de microcefalia" clasifica automáticamente a los bebés en circunferencia de la cabeza normal (> -2 desviaciones estándar), microcefalia (-3 a -2 desviaciones estándar) y microcefalia grave (< -3 desviaciones estándar) según los datos de la circunferencia de la cabeza (en cm a un decimal), edad gestacional y sexo del bebé (Figura 3). Esta calculadora está disponible en versiones básica y de vigilancia.

Figura 3 – Página que muestra la calculadora de gravedad de la microcefalia (los datos ingresados indican que el bebé tiene microcefalia grave)¹²



Fuente: Adaptada do aplicativo "The Global Birth Defects Description and Coding", 2021.

CAPACITACIÓN Y APOYO

Muchas páginas de la aplicación tienen información adicional y enlaces a funciones adicionales. La pestaña inferior derecha de la aplicación (Figura 2) contiene videos de exámenes neonatales (proporcionados por la OMS/TDR) que guían al usuario sobre cómo realizar un examen neonatal para identificar e informar anomalías congénitas. Se puede obtener más información sobre las herramientas de vigilancia de anomalías congénitas en el sitio web de Global Birth Defects (<https://globalbirthdefects.tghn.org/resources-inventory/>). Este enlace al sitio web también está disponible en la página de inicio de la aplicación en "CÓMO USAR LA APLICACIÓN". Una sección de este sitio está dedicada a la aplicación con información de apoyo, incluida una serie de videos instructivos sobre:

- ▶ La versión básica de la aplicación GBDDC (<https://youtu.be/wzZ5-Ambc-g>).
- ▶ Soluciones innovadoras: presentando nuestra aplicación (<https://youtu.be/Mdf7F8i7azg>).
- ▶ Cómo descargar y registrarse para usar la aplicación (<https://youtu.be/HcayOg7Go3s>).
- ▶ Cómo navegar, registrarse y cargar datos (<https://youtu.be/d4LM5BLpxPQ>).
- ▶ Registro de datos de síndrome congénito por el virus del Zika y microcefalia (<https://youtu.be/Vl-d61SeViE>).

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud define mSalud como “práctica médica y de salud pública que utiliza dispositivos móviles como teléfonos móviles, dispositivos de monitorización de pacientes, asistentes digitales personales y otros dispositivos inalámbricos”.⁷ La dependencia de la comunicación inalámbrica y los dispositivos móviles diferencia a la salud móvil del concepto estrechamente relacionado de la Salud (proceso electrónico de salud), que se centra en las computadoras de escritorio. En este capítulo, describimos cómo una de estas aplicaciones de mSalud, la versión básica de la aplicación Global Birth Defects, puede facilitar la descripción precisa y la codificación de anomalías congénitas por parte de profesionales de la salud no calificados, ya sea como herramienta de capacitación o para registrar datos. La versión de vigilancia de la aplicación, que ofrece más funciones de recopilación de datos, aún se está probando en el campo.

En 2020, la OMS publicó una versión revisada de *Vigilancia de anomalías congénitas: manual de referencia rápida de anomalías e infecciones congénitas seleccionadas*,⁶ disponible en formato PDF o impreso. Este manual revisado también incluye cardiopatías congénitas y otras anomalías congénitas que no son visibles externamente, así como material más extenso sobre infecciones congénitas. Se pretende que la próxima versión de la aplicación GBDDC proporcione a los usuarios estos materiales adicionales. Sin embargo, la aplicación GBDDC está diseñada principalmente para que la utilicen personas que no son especialistas y que realizan pruebas de detección de recién nacidos. A medida que el bebé es dirigido para atención clínica, más informaciones pueden obtenerse de ecocardiogramas y otras investigaciones que también son importantes para la vigilancia y para las que deben establecerse rutas de notificación.

La aplicación GBDDC se limita a las necesidades de investigación y vigilancia; no es un dispositivo médico o sanitario. Existe la posibilidad de ampliar el concepto de mSalud para la prevención y el tratamiento de anomalías congénitas de diversas formas, dirigidas tanto a los profesionales sanitarios como a los padres. Es importante mantener cada aplicación relativamente simple de usar y bien orientada en su propósito y usuarios. Cuanto más cercana esté la aplicación a la asistencia, mayor será la necesidad de una aplicación adaptada a nivel nacional que pueda explicar a los profesionales de la salud y/o padres dónde pueden obtener apoyo y recursos, y que se relacione con los estándares nacionales de atención médica.

La aplicación GBDDC está lista para usarse en brotes de Zika y SCZ.⁸ Está bien establecido que el seguimiento de la microcefalia requiere datos precisos del perímetro cefálico,⁹ lo cual puede

ser facilitado por los videos de capacitación contenidos en la aplicación, destinados a medir el perímetro cefálico y utilizar la calculadora de microcefalia. Las páginas de SCZ pueden ayudar a crear conciencia entre los profesionales de la salud sobre sus diversas presentaciones de nacimiento y la necesidad de registrar detalles relevantes relacionados con la exposición y la presentación clínica.

Sin embargo, los sistemas de salud no deben esperar los resultados de la vigilancia de anomalías congénitas para advertir de un posible brote de Zika: vigilancia de enfermedades transmitidas por mosquitos *Aedes aegypti*, la vigilancia serológica y la vigilancia centinela de la infección entre las mujeres embarazadas pueden proporcionar una alerta temprana. Además, la evidencia científica necesaria para proteger mejor a las mujeres embarazadas de la infección está ahora disponible e incluye medidas de saneamiento y suministro de agua para prevenir criaderos de mosquitos, otros métodos de control de vectores, ropa protectora y repelentes, planificación del embarazo y, posiblemente, vacunación.⁸ En este contexto, la vigilancia de SCZ y microcefalia puede evaluar el éxito de la estrategia preventiva general e identificar grupos de alto riesgo.

La proliferación de teléfonos celulares en Brasil en las últimas décadas ha dado lugar a un aumento dramático en el número de tecnologías de salud móvil.^{10,11} Una encuesta en 2013 ha analizado 42 proyectos de salud móvil llevados a cabo en Brasil.¹⁰ Este mayor uso de tecnologías móviles requiere una mayor interoperabilidad y estándares uniformes para la protección de datos. Uno de los aspectos importantes de la versión de vigilancia de la aplicación GBDDC es garantizar la seguridad de los datos. Los datos pseudoanimizados se recopilan en teléfonos/tabletas protegidos con PIN y se cargan en un servidor seguro (y se eliminan del dispositivo) lo antes posible. El administrador de datos puede descargar y eliminar datos del servidor seguro. Este sistema evita la circulación de fotos o información por correo electrónico o incluso a través de WhatsApp. Se está explorando la posibilidad de crear una plataforma en la que los expertos en anomalías congénitas puedan revisar de forma segura la información y las imágenes cargadas. La responsabilidad del uso seguro de la aplicación es nacional.

Se pueden encontrar otros recursos para la vigilancia de anomalías congénitas en el sitio web de Global Birth Defects, en el inventario de recursos: <https://globalbirthdefects.tghn.org/resources-inventory/>. En el sitio web se pueden encontrar enlaces a recursos relacionados con el diagnóstico y la codificación de anomalías (p. ej., CIE-10, la base de datos ECLAMC, las guías de vigilancia europea de anomalías congénitas (EUROCAT) para definir y codificar anomalías congénitas, directrices para el diagnóstico de síndrome genético, entre otros); manuales/software para el desarrollo de programas de vigilancia de anomalías congénitas (por ejemplo, el manual de vigilancia de anomalías congénitas de la OMS, diseñado para ayudar en el desarrollo local de sistemas de vigilancia de anomalías, las herramientas de software ICBDR PreSurv para la prevención y vigilancia de anomalías congénitas); herramientas de salud pública (por ejemplo, información sobre la carga de enfermedades y la prevención de anomalías); sistemas de información de teratógenos; información para padres y recursos para el cuidado de personas afectadas por anomalías congénitas.

La epidemia de Zika ha destacado muchos problemas relacionados con anomalías congénitas que solían ocultarse. La necesidad de un registro y monitoreo precisos de las anomalías es una de ellas y es importante para avanzar en la prevención de estas anomalías y mejorar el cuidado y la vida de los niños y sus familias.

REFERENCIAS

- 1 LUQUETTI, D. V.; KOIFMAN, R. J. Surveillance of birth defects: Brazil and the us. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, p. 777-785, 2011. Suppl. 1. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000700008&lng=en&nrm=iso&tlang=en. Consultado en: 11 feb. 2021.
- 2 FRANÇA, E. B. et al. Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: Estimates from the Global Burden of Disease study. **Revista Brasileira de Epidemiología**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 46-60, 2017. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500046&lng=en&nrm=iso&tlang=en. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 3 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Strengthen health systems to prevent, detect and treat birth defects**. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/southeastasia/news/detail/03-03-2020-strengthen-health-systems-to-prevent-detect-and-treat-birth-defects>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 4 LARRANDABURU, M. et al. Zika virus infection and congenital anomalies in the Americas: opportunities for regional action. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, D.C., v. 41, p. 1-8, Dec. 2017. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34540>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 5 LATIN-AMERICAN COLLABORATIVE STUDY OF CONGENITAL MALFORMATIONS. **Atlas fotográfico de Anomalías Congénitas del ECLAMC**. 2013. Disponible en: <http://en.atlaseclamc.org/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 6 WORLD HEALTH ORGANIZATION; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS. **Birth defects surveillance: quick reference handbook of selected congenital anomalies and infections**. Geneva: WHO, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015418>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 7 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The MAPS Toolkit: mHealth Assessment and Planning for Scale**. Geneva: WHO, 2015. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/mhealth/maps/en/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 8 COUNOTTE, M. J. et al. Impact of age-specific immunity on the timing and burden of the next Zika virus outbreak. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. e0007978, Dec. 2019. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0007978>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 9 ORIOLI, I. M. et al. Prevalence and clinical profile of microcephaly in South America pre-Zika, 2005-14: prevalence and case-control study. **BMJ**, [s. l.], v. 359, p. j5018, Nov. 2017. Disponible en: Disponible en: <https://www.bmjjournals.org/content/bmjj/359/bmj.j5018.full.pdf>. Consultado en: 28 abr. 2021.
- 10 IWAYA, L. H. et al. Mobile health in emerging countries: a survey of research initiatives in Brazil. **International Journal of Medical Informatics**, Shannon, Co. Clare, v. 82, n. 5, p. 283-298, May 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23410658/>. Consultado en: 23 feb. 2021.

- 11 STATISTA. Number of smartphone users in Brazil from 2015 to 2025. [2021]. Disponible en: <https://www.statista.com/forecasts/285604/number-of-smartphone-users-in-brazil>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 12 GLOBAL BIRTH DEFECTS. The Birth Defects App. 2020. Disponible en: <https://globalbirthdefects.tghn.org/download-birth-defects-surveillance-app/>. Consultado en: 31 mar. 2020.

APÉNDICE – LISTA DE ANOMALÍAS Y SÍNDROMES INCLUIDOS EN LA APLICACIÓN GLOBAL BIRTH DEFECTOS

| REGIÓN DEL CUERPO | NOMBRE DE ANOMALÍA | CÓDIGO CIE-10 + RCPCH |
|-------------------|---|-----------------------|
| Cabeza | Anencefalia | Q00.00 |
| | Craneoarquisquisis | Q00.1 |
| | Iniencefalia | Q00.2 |
| | Encefalocele Frontal | Q01.0 |
| | Encefalocele Nasofrontal | Q01.1 |
| | Encefalocele Occipital | Q01.2 |
| | Encefalocele Parietal | Q01.80 |
| | Encefalocele Orbitario | Q01.81 |
| | Encefalocele Nasal | Q01.82 |
| | Aplasia Cutis Congénita | Q84.80 |
| | Microcefalia Congénita | Q02 |
| | Hidrocefalia Congénita | Q03.9 |
| | Holoprosencefalia | Q04.2 |
| | Forma anormal de la cabeza al nacer* | |
| | Craneosinostosis | Q75.0 |
| | Otras | |
| Cuello y Espalda | Espina Bífida Cervical con Hidrocefalia | Q05.0 |
| | Espina Bífida Cervical sin Hidrocefalia | Q05.5 |
| | Espina Bífida Torácica con Hidrocefalia | Q05.1 |
| | Espina Bífida Torácica sin Hidrocefalia | Q05.6 |
| | Espina Lumbar Bífida con Hidrocefalia | Q05.2 |
| | Espina Bífida Torácica sin Hidrocefalia | Q05.7 |
| | Espina Sacra Bífida con Hidrocefalia | Q05.3 |
| | Espina Sacra Bífida sin Hidrocefalia | Q05.8 |
| | Regresión Caudal | Q76.41 |
| | Otras | |

continua

continuación

| REGIÓN DEL CUERPO | NOMBRE DE ANOMALÍA | CÓDIGO CIE-10 + RCPCH |
|-------------------|---|-----------------------|
| Boca y Nariz | Paladar Hendido | Q35 |
| | Labio Hendido Unilateral | Q36.9 |
| | Labio Hendido Bilateral | Q36.0 |
| | Labio Hendido medial con o sin paladar hendido | Q36.1 |
| | Paladar Hendido con Labio Hendido Bilateral | Q37.8 |
| | Paladar Hendido con Labio Hendido Unilateral | Q37.9 |
| | Secuencia de Pierre Robin | Q87.08 |
| | Microsomía Hemifacial | Q67.4 |
| | Agenesia / Hipoplasia de la Nariz | Q30.1 |
| | Nariz hendida, con muescas o agrietada | Q30.2 |
| Ojos y Orejas | Otras | |
| | Anoftalmia | Q11.1 |
| | Microftalmia | Q11.2 |
| | Catarata Congénita | Q12.0 |
| | Coloboma de Iris | Q13.0 |
| | Criptoftalmia | Q11.2 |
| | Malformación del Párpalo* | |
| | Aniridia | Q13.1 |
| | Dermoide Epibulbar | D31.9 |
| | Anotia | Q16.0 |
| Pecho | Microtia | Q17.2 |
| | Otras | |
| | Microtia | Q24.8 |
| | Ectopia Cardiaca | |
| Abdomen | Secuencia de Polond | |
| | Pezón Accesorio* | Q79.3 |
| | Otras | Q79.2 |
| | Gastrosquisis. | Q79.4 |
| | Exonfalia (Onfalocele) | Q79.5 |
| | Secuencia de Prune Belly | |
| | Otras Malformaciones Congénitas de la Pared Abdominal | |
| Anal | Hernia umbilical* | Q42.2 |
| | Otras | Q42.3 |
| | Atresia Anal con Fístula | |

continua

continuación

| REGIÓN DEL CUERPO | NOMBRE DE ANOMALÍA | CÓDIGO CIE-10 + RCPCH |
|-------------------|--|-----------------------|
| Genitourinario | Atresia Anal sin Fístula | Q64.10 |
| | Otras | Q64.1 |
| | Extrofia Cloacal | Q54.0, Q54.1, Q54.2 |
| | Extrofia de Vejiga | Q56.4 |
| | Hipospadía | |
| | Género indeterminado | |
| | Criotorquidía Unilateral * | |
| | Criotorquidía Bilateral * | |
| | Hidrocele * | |
| Miembro Inferior | Hernia inguinal* | Q74.3 |
| | Otras | Q66.0 |
| | Artrogrirosis | Q74.8 |
| | Pie Equinovaro Congénito | Q70.2 |
| | Pterigión de Articulaciones | Q70.3 |
| | Sinpolidactilia / Polisindactilia (Dedos de los Pies) | Q70.4 |
| | Sindactilia del segundo y tercer dedos * | |
| | Pie Hendido | Q72.7 |
| | Polidactilia Preaxial (Dedos de los Pies) | Q69.20 |
| | Polidactilia Posaxial (Dedos de los Pies) | Q69.22 |
| | Bandas de Constricción Congénita | Q79.80 |
| | Sirenomelia | Q87.24 |
| | Luxación Congénita de Rodilla | Q68.20 |
| | Sobrecrecimiento Congénito de Miembros | Q74.81 |
| | Luxación Congénita de Cadera (Unilateral) | Q65.0 |
| | Luxación Congénita de Cadera (Bilateral) | Q65.1 |
| | Ausencia Congénita Completa de Miembro Inferior | Q72.0 |
| | Focomelia de Miembro Inferior | Q72.1 |
| | Ausencia Congénita de Pierna y Pie | Q72.2 |
| | Ausencia Congénita de Pies y Dedos de los Pie | Q72.3 |
| | Ausencia Congénita o Hipoplasia de los dedos del pie con el resto del pie intacto | Q72.30 |
| | Ausencia o Hipoplasia del Primer Dedo (grande) del Pie con otros dígitos presentes | Q72.31 |
| | Defecto de reducción longitudinal del fémur | Q72.4 |
| | Defecto de reducción longitudinal de tibia | Q72.25 |
| | Macrodactilia (dedos) | Q74.04 |
| | Otras | |

continua

conclusión

| REGIÓN DEL CUERPO | NOMBRE DE ANOMALÍA | CÓDIGO CIE-10 + RCPCH |
|-------------------|--|-----------------------|
| Miembro Superior | Artrrogiposis | Q74.3 |
| | Ausencia Congénita Completa de Miembro Superior | Q71.0 |
| | Focomelia de Miembro Superior | Q71.1 |
| | Ausencia Congénita del antebrazo y la mano | Q71.2 |
| | Ausencia Congénita de mano y dedo (s) | Q71.3 |
| | Ausencia Congénita de dedos | Q71.30 |
| | Ausencia o Hipoplasia del pulgar | Q71.31 |
| | Defecto de reducción longitudinal de radio | Q71.4 |
| | Mano Hendida | Q71.6 |
| | Polidactilia Preaxial (dedos de las manos) | Q69.10 |
| | Polidactilia Posaxial (dedos de las manos) | Q69.02 |
| | Sindactilia, Dedos Fusionados (con Sinostosis) | Q70.0 |
| | Sindactilia, Dedos Alados (sin Sinostosis) | Q70.1 |
| | Sinpolidactilia / Polisindactilia (Dedos de las manos) | Q70.4 |
| | Macrodactilia (dedos) | Q74.04 |
| | Pterigión de Articulaciones | Q74.8 |
| | Bandas de Constricción Congénita | Q79.80 |
| | Otras | |
| Síndromes | Trisomía 21 (Síndrome de Down) | Q90 |
| | Trisomía 18 (Síndrome de Edwards) | Q91.3 |
| | Trisomía 13 (Síndrome de Patau) | Q91.7 |
| | Síndrome Congénito por el virus del Zika | P35 |
| | Síndrome Congénito por el virus del Zika - Sospecha de infección materna por virus Zika | Z20.8 |
| | Síndrome Congénito por el virus del Zika | |
| | Infección materna por el virus Zika confirmada por el laboratorio | U06.9 |
| | Síndrome de Rubéola Congénita | P35.0 |
| | Displasias Esqueléticas | Q77 |
| | Otras infecciones maternas (Citomegalovirus Congénito, Toxoplasmosis Congénita, Sífilis Congénita) | (A50.9, P35.1, P37.1) |
| | Gemelos Siameses | Q89.4 |
| | Acefalia Acardia | P02.3 |
| | Síndrome de Alcoholismo Fetal o Trastorno del Espectro | Q86.0 |
| | Enfermedades Congénitas de la Piel | |
| | Otros síndromes | |

Fuente: Los autores.

*Anomalías menores.

15

APLICACIÓN WEB
(APP) DE LIBRE
ACCESO PARA
EL MONITOREO
DE ANOMALÍAS
CONGÉNITAS:
EL CASO DE RIO
GRANDE DO SUL

RESUMEN

OBJETIVO

Presentar una aplicación web que integra importantes métodos de vigilancia epidemiológica.

MÉTODOS

La aplicación fue desarrollada en el idioma R Core Team (2019) bajo la interfaz RStudio. El algoritmo implementado para construir la aplicación hace uso del paquete Shiny. Se consideraron los casos de anomalías congénitas (AC) ocurridos entre 2010 y 2019 en el estado de Rio Grande do Sul (RS). La información sobre las AC y el número de nacidos vivos (NVs) en RS se obtuvo del Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (Sinasc).

RESULTADOS

Entre las funcionalidades de la aplicación, destacamos la generación de mapas que permiten la investigación de la variación geográfica de los casos de AC observados a lo largo del tiempo, el índice de autocorrelación espacial de Moran, métodos para la detección de *clusters* espacio-temporales mediante la estadística Scan, además de varios otros gráficos, tablas y estadística descriptiva.

CONCLUSIÓN

La aplicación presentada representa una herramienta para la vigilancia de AC que permite visualizaciones espaciales de casos, identificación de patrones espaciales y espacio-temporales de ocurrencias de AC y grupos. Esta herramienta permite informar a los gestores y profesionales de la salud sobre las características geográficas y temporales de la prevalencia de AC, además de colaborar con la planificación de acciones específicas de prevención.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas. Vigilancia de la salud pública. Vigilancia epidemiológica.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas (AC) son anomalías estructurales o funcionales que ocurren de forma esporádica o hereditaria y que tienen un origen prenatal. La mayoría de las AC causan graves efectos en la salud, impactando significativamente no solo a las personas afectadas y sus familias, sino también a los sistemas de salud y la sociedad.^{1,2} En Brasil, la mejora de los indicadores económicos y de salud en la década de 1980 condujo a una reducción de las tasas de mortalidad infantil por causas perinatales, afecciones respiratorias y otras infecciones. En contraste, la mortalidad por AC se ha mantenido estable a lo largo de los años, siendo hoy la segunda causa principal de mortalidad infantil en Brasil.^{3,4} Los sistemas de vigilancia en las AC son importantes para describir la prevalencia y los cambios en la frecuencia de estas condiciones a lo largo del tiempo, permitiendo el establecimiento de programas de prevención primaria, cribado sistemático del recién nacido, diagnóstico y derivación de los niños a centros de salud especializados.^{5,6} En definitiva, el monitoreo continuo y sistemático de las AC realizado a través de sistemas de vigilancia permite identificar grupos (*clusters*) geográficos para estas condiciones.⁷

Un *cluster* geográfico de una AC se define como la ocurrencia de un número mayor de casos de lo esperado para un área geográfica determinada y durante un período de tiempo determinado.⁷ La identificación de *clusters* permite la detección de brotes de AC y el desarrollo de estrategias de intervención para su prevención, ya que muchas AC pueden evitarse mediante vacunación, fortificación alimentaria y atención prenatal.^{2,7} Además, la detección de *clusters* permite la identificación de factores ambientales y/o genéticos que pueden estar asociados con la aparición de AC.⁸ Así, con base en la investigación del patrón de distribución geográfica y temporal de un *cluster* identificado, es posible determinar los factores de riesgo asociados y generar hipótesis sobre las causas que llevaron al aumento de la ocurrencia de esa condición en un intervalo de tiempo y espacio determinado.^{7,9}

A pesar de la importancia de los sistemas de vigilancia epidemiológica en las AC, las herramientas para llevarlas a cabo pueden resultar inaccesibles para un gran número de investigadores y gestores sanitarios que no tienen habilidades de programación ni tiempo para utilizar software que agregue información espacial y espacio-temporal a la análisis de estos datos. En este sentido, el desarrollo de una herramienta de visualización y análisis de este tipo de datos permite informar a los gestores y profesionales de la salud sobre las características espaciales y espacio-temporales de las AC, para que la toma de decisiones y la formulación de políticas públicas se puedan realizar de manera accesible y ágil.

Este trabajo tiene como objetivo presentar una aplicación web desarrollada en Shiny,¹⁰ que integra importantes métodos de vigilancia epidemiológica: mapas que permiten la investigación de la variación geográfica de los casos de AC observados en el tiempo, índice de autocorrelación espacial de Moran,¹¹ métodos para detectar conglomerados espacio-temporales utilizando la estadística de exploración,¹² además de varios otros gráficos, tablas y estadísticas descriptivas. Se consideraron los casos de anomalías congénitas (AC) ocurridos entre 2010 y 2019 en el estado de Rio Grande do Sul (RS). La aplicación permite la interacción entre el usuario y el contenido a presentar, en el que es posible crear diferentes vistas, elegir diferentes filtros, como regiones, ciudades o la variable a analizar.

MÉTODOS

La aplicación fue desarrollada en el lenguaje **R** Core Team (2019)¹³ bajo la interfaz RStudio.¹⁴ El lenguaje **R** está disponible en código abierto y gratuito, disponible para Windows, GNU/Linux y MacOS, y es conocido por proporcionar un entorno colaborativo en el que los usuarios pueden tener fácil acceso a la instalación de paquetes desarrollados por la comunidad.

El algoritmo implementado para construir la aplicación hace uso del paquete Shiny,¹⁰ que permite desarrollar aplicaciones web sin necesidad de conocimientos previos de los lenguajes de programación utilizados en el desarrollo de este tipo de herramientas. Para la aplicación, se necesitan dos archivos: un archivo de interfaz de usuario **ui.r**, responsable de la estructura, apariencia e indicación de la elección de filtros, y un archivo de servidor **server.r**, que contiene los objetos **R** y cómo se presentan.¹⁵

Además de Shiny, cabe mencionar, entre los principales paquetes utilizados en el desarrollo de la herramienta presentada, ggplot2¹⁶ para hacer gráficos, Leaflet¹⁷ y Plotly¹⁸, que permiten la construcción de mapas y gráficos interactivos, respectivamente, spdep¹⁹ utilizado en análisis espacial y scanstatistics²⁰ para el cálculo de la estadística Scan. Además de estos, lo Cuadro 1 enumera los otros paquetes utilizados para producir la aplicación.

Cuadro 1 – Lista de paquetes utilizados en la creación de aplicaciones

| PLAN | DESCRIPCIÓN |
|---|---|
| shiny ¹⁰ | Creación de aplicaciones web interactivas en R. |
| shinydashboard ²¹ | Temas y aspectos visuales cambiantes de las aplicaciones Shiny. |
| shinydashboardPlus ²² | Temas y aspectos visuales adicionales. |
| DT ²³ | Creación de tablas interactivas en HTML. |
| leaflet ¹⁷ | Creación y personalización de mapas interactivos. |
| tidyverse ²⁴ | Carga varios paquetes útiles para la importación, manipulación y análisis de bases de datos. |
| ggplot2 ¹⁶ | Creación de gráficos. |
| plotly ¹⁸ | Creación de gráficos web interactivos a través de la biblioteca de JavaScript plotly.js o de gráficos del paquete ggplot2. |
| ps ²⁵ | Control de todos los procesos del sistema. |
| sf ²⁶ | Herramientas para trabajar con datos espaciales. |
| spdep ²⁷ | Cálculo de matrices de vecinos, índice de Moran global, entre otros. |
| kableExtra ²⁸ | Creación y personalización de tablas. |
| viridis ²⁹ | Opciones de paleta de colores degradados. |
| hrbrthemes ³⁰ | Compilación de temas adicionales al paquete ggplot2. |
| ggbeeswarm ³¹ | Métodos para crear gráficos de dispersión categóricos. |
| scanstatistics ²⁰ | Detección de grupos espacio-temporales usando el estadístico de Scan y con la implementación de la prueba de Monte Carlo para la prueba de hipótesis. |
| INLA ³² | Creado para realizar inferencias bayesianas, este paquete tiene varias funciones que ayudan en el análisis espacial. |
| here ³³ | Cree rutas para los archivos de su proyecto. |

Fuente: Los autores.

La información sobre las AC y el número de nacidos vivos (NVs) en RS se obtuvo del Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (Sinasc),³⁴ en el período de 2010 a 2019, con los casos registrados por el municipio de residencia de la madre y según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Relacionados a la Salud 10 (CIE-10).³⁵ Para facilitar la interpretación de los resultados y debido a que algunos tipos de anomalías tienen un número muy reducido de casos, se decidió agrupar AC similares en el análisis de datos. Los diferentes CIEs se agruparon según lo Cuadro 2. Para el análisis de este tipo de datos se utilizan metodologías de datos de área,³⁶ ya que la información sobre nacidos vivos y casos de AC se agregan por municipio. Al tratarse de datos agregados, es necesario tener mucho cuidado a la hora de interpretar los resultados encontrados, ya que es posible observar un caso de *ecological bias*,³⁷ lo cual ocurre cuando el proceso de agregación espacial conduce a la pérdida de información, dando lugar a malas interpretaciones, impidiendo la correcta identificación de algunos parámetros de interés a nivel individual.

Cuadro 2 – Lista de CIEs asociados con cada uno de los grupos de anomalías⁴⁹

| GRUPO DE ANOMALÍAS | CIE(S) |
|---|---|
| Enfermedades cardíacas congénitas | Q20, Q21, Q22, Q23, Q24, Q25, Q26, Q27, Q28 |
| Defectos de la pared abdominal | Q79.2 e Q79.3 |
| Defectos de miembros reducidos/pie torcido/ artrogriposis/polidactilia | Q66, Q69, Q71, Q72, Q73, Q74.3 |
| Defectos del tubo neural | Q00.0, Q00.1, Q00.2, Q01, Q05 |
| Fisuras orofaciales | Q35, Q36, Q37 |
| Hipospadias | Q54 |
| Microcefalia | Q02 |
| Sexo indeterminado | Q56 |
| Síndrome de Down | Q90 |

Fuente: Adaptado de Cardoso-dos-Santos et al. (2021).⁴⁹

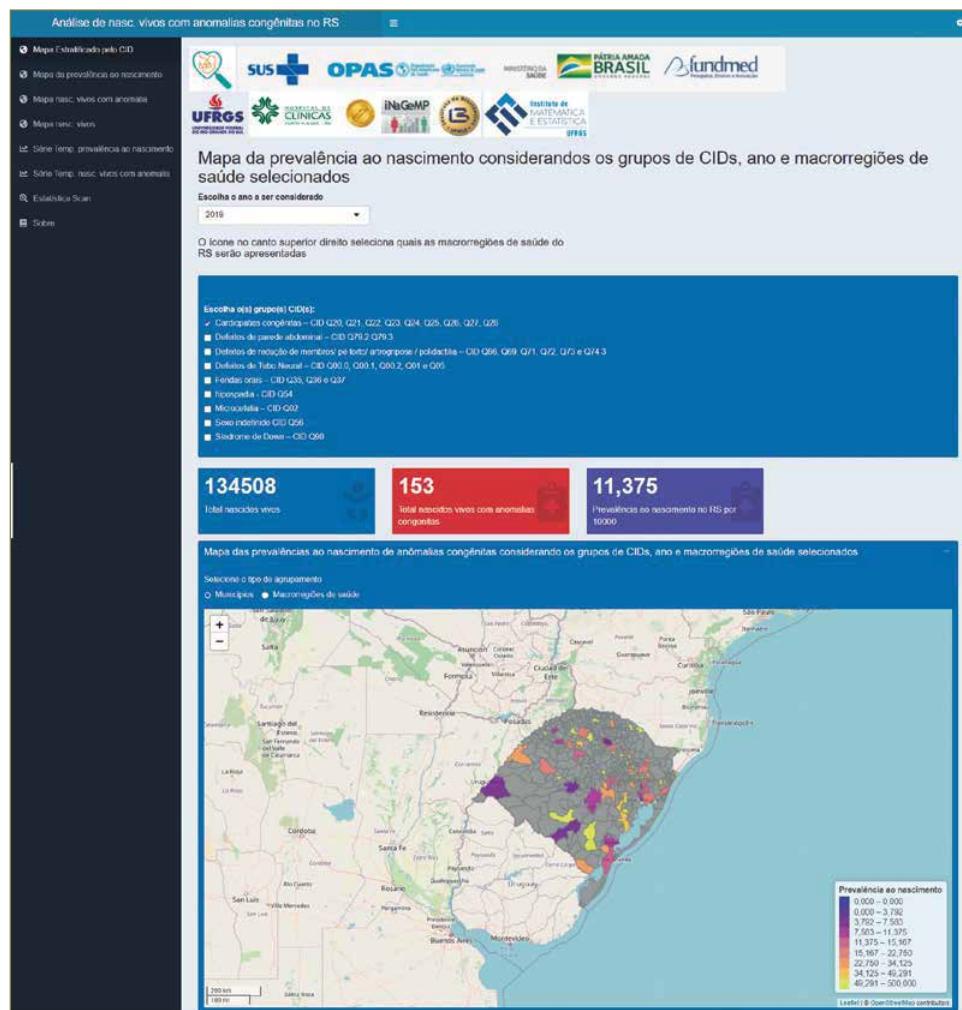
Además de la división por municipios, el territorio de RS se divide en siete macrorregiones de salud: Medio Oeste, Metropolitana, Missionera, Norte, Serra, Sur y Valles. La división en macrorregiones es una forma importante de planificar la red de atención hospitalaria y el apoyo diagnóstico, para que cada región sanitaria tenga su hospital de referencia capaz de atender los casos más complejos,³⁸ ayudando en la gestión de recursos en todo el estado. Por lo tanto, estas regiones también se consideraron en la aplicación.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Caae 30886520.9.1001.5327) y por el Comité Nacional de Ética en Investigación (Conep).

FUNCIONALIDADES DE LA APLICACIÓN

La información que se puede obtener mediante la aplicación es la prevalencia de AC por cada 10.000 nacimientos, número total de nacimientos y número de nacimientos con alguna anomalía según el municipio de residencia de la madre. La función principal de la herramienta es brindar esta información a través de mapas, series históricas, gráficos de densidad, tablas (que están disponibles para descarga), entre otras opciones, como se puede observar en la Figura 1, que muestra la pantalla inicial de la aplicación. Todos los mapas y gráficos son interactivos, lo que permite al usuario identificar qué valores y municipios se refieren a las diferentes observaciones. Para eso, es necesario colocar el cursor del ratón en un cierto punto o región en los gráficos presentados. Al hacer clic en las pestanas, también existe la posibilidad de definir qué grupos de CIE se considerarán en los análisis.

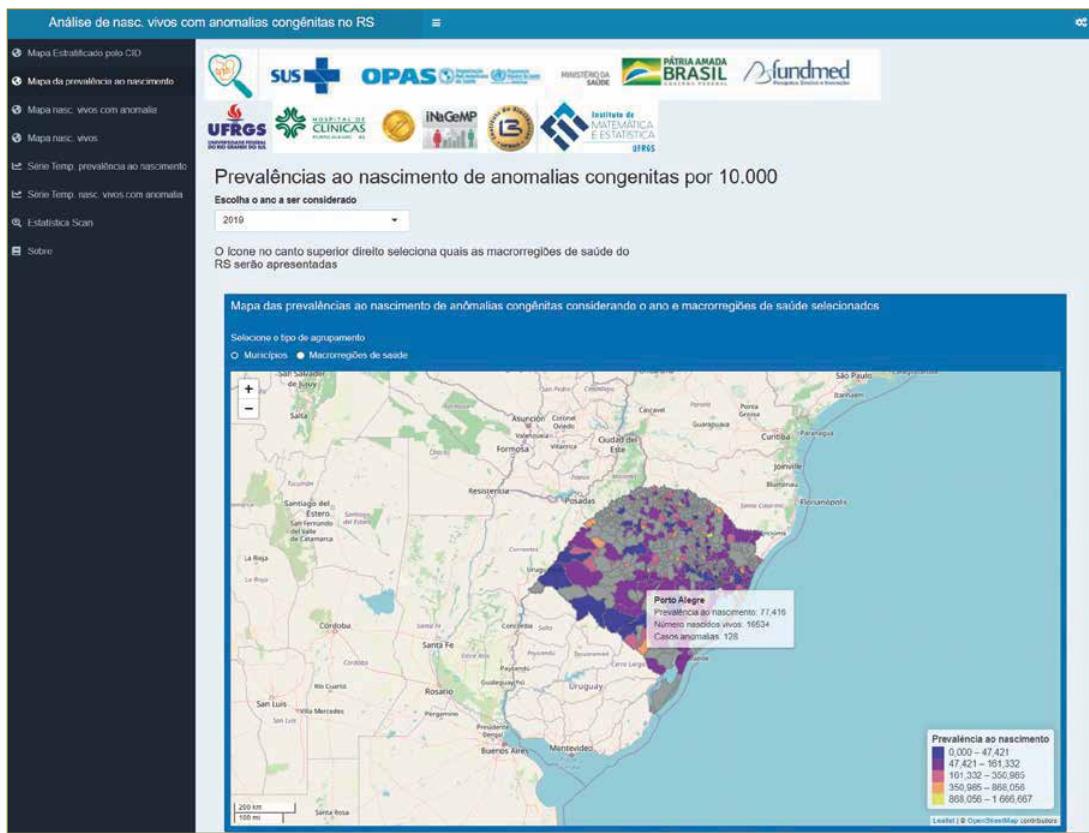
Figura 1 – Imagen de la pestaña de la aplicación “Mapa estratificado por CIE”⁵⁰



Fuente: Los autores.

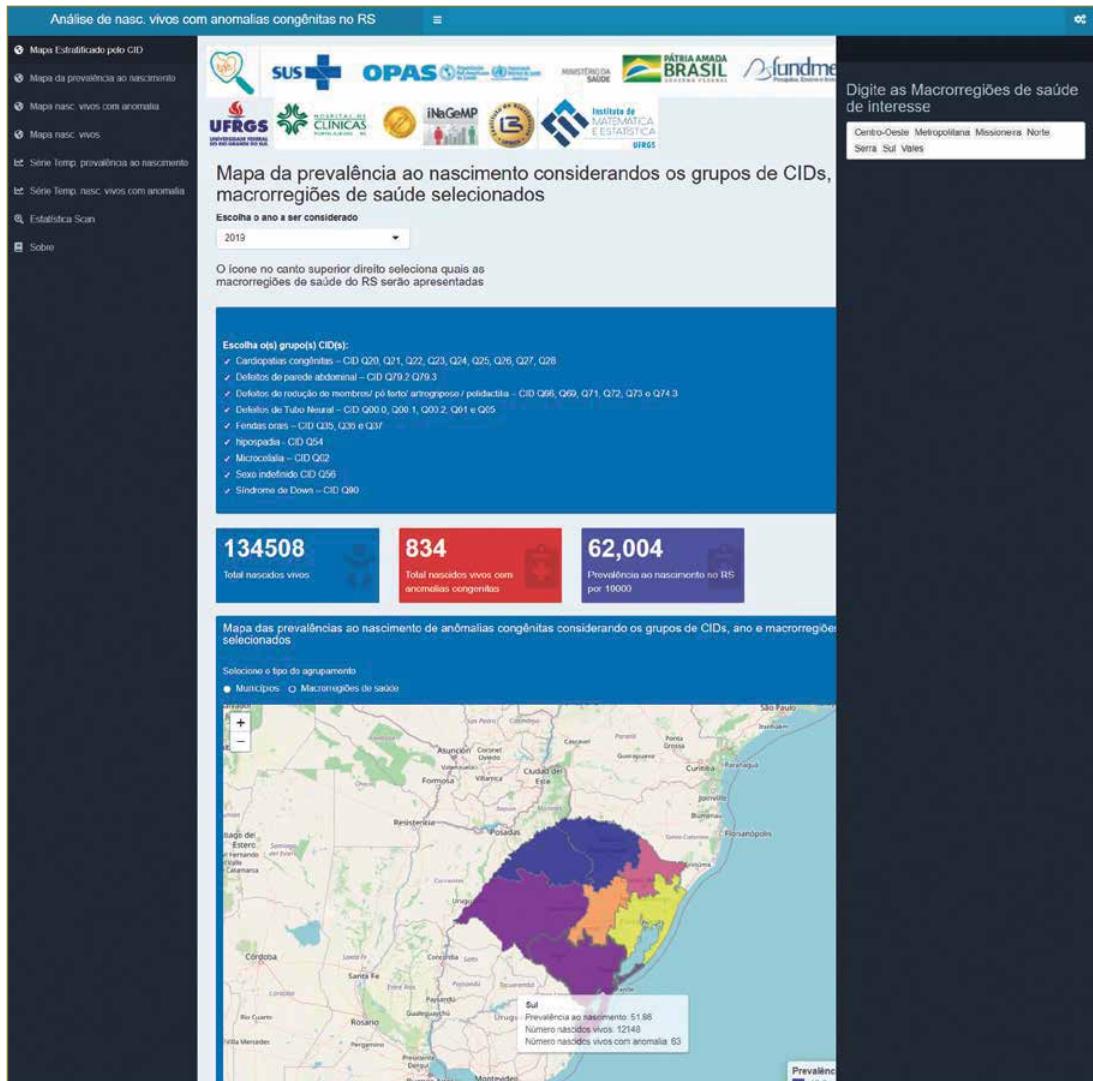
En la Figura 2 se muestra el mapa de RS con la prevalencia de nacimiento de AC por municipio, en el que las regiones están delimitadas por polígonos, y los diferentes niveles de prevalencia están representados por diferentes colores, y el color gris hace referencia a esos municipios en el que no hubo registros de nacimientos con AC. Además, está disponible la opción de ver el mapa según las macrorregiones de salud (Figura 3). En estos mapas, es posible seleccionar el grupo de CIE de interés. También se proporciona el valor de la prueba I de Moran Global,¹¹ junto con un mapa que indica el resultado de esta prueba a nivel local, a través del Local Indicators of Spatial Association (LISA),³⁹ donde es posible identificar áreas que son similares a sus vecinos, así como *hotspots*, que indican que una región determinada tiene un valor esperado diferente de las áreas que la rodean. En la pestaña "Estadística Scan", se implementa un método para identificar grupos espaciales activos. Esta estadística permite monitorear el número espacio-temporal de casos de ciertos grupos de anomalías. Tanto la estadística de scaneo como el índice de Moran I se detallarán en las siguientes secciones.

Figura 2 – Imagen de la pestaña de la aplicación “Mapa de prevalencia de nacimientos”. En esta pestaña, se presenta la prevalencia de AC, considerando todos los grupos de anomalías⁵⁰



Fuente: Los autores.

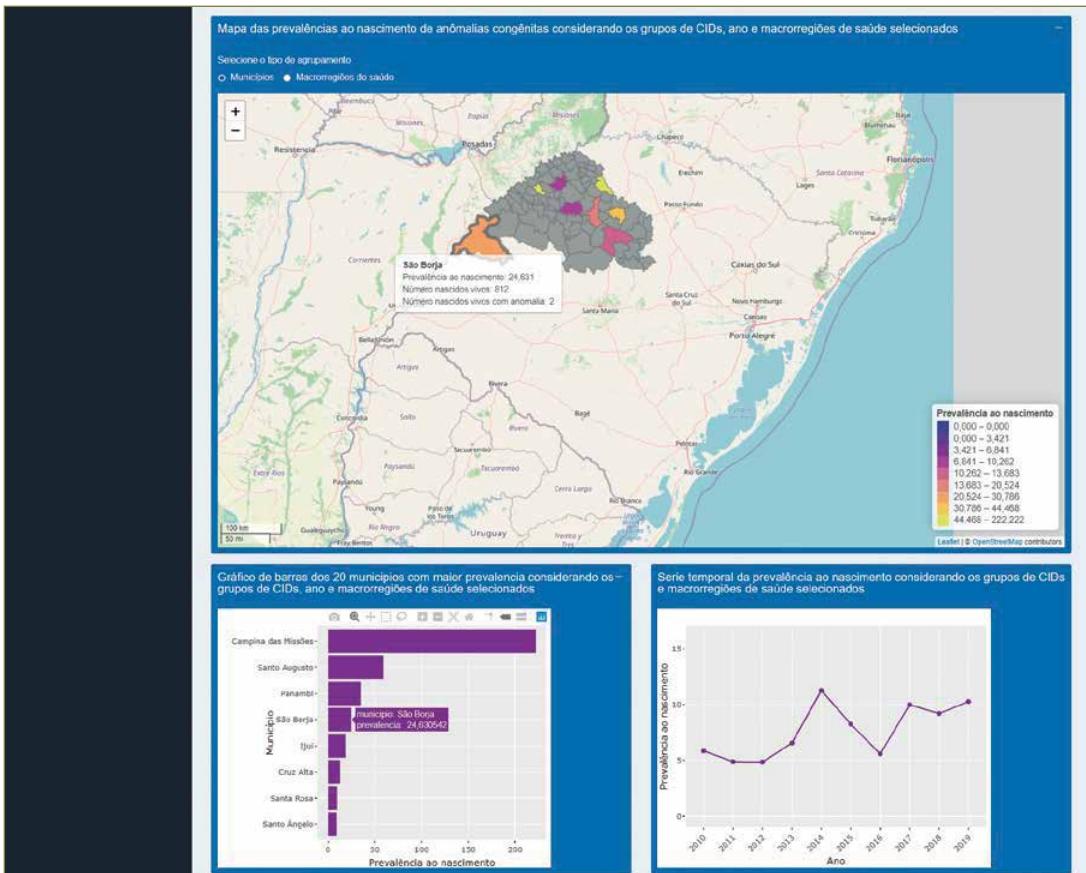
Figura 3 – Pestaña de aplicación “Mapa estratificado por CIE”, donde se seleccionan todos los grupos de anomalías y todas las macrorregiones de salud. La opción de agrupación elegida es las macrorregiones de salud⁵⁰



Fuente: Los autores.

Además, el usuario puede seleccionar el año y las regiones sanitarias en las que se presentarán sus datos. En la Figura 4 se muestra un ejemplo de este tipo de selección, en el que el año elegido es 2019, el grupo CIE hace referencia a cardiopatías congénitas y solo se selecciona la macrorregión de salud Missioneira. Se puede observar que en el mapa solo se muestran las prevalencias de los municipios de esta macrorregión y que, el gráfico de barras relativo a los 20 municipios más prevalentes, solo contienen ciudades en la región de Missioneira, un efecto que ocurre en todos los demás gráficos y tablas de esta pestaña.

Figura 4 – Pestaña de aplicación “Mapa estratificado por CIE”. Cardiopatías congénitas es el grupo de anomalías seleccionado, la opción de agrupación elegida son los municipios y la única macrorregión de salud seleccionada es la Misionera⁵⁰



Fuente: Los autores.

ÍNDICE DE MORAN

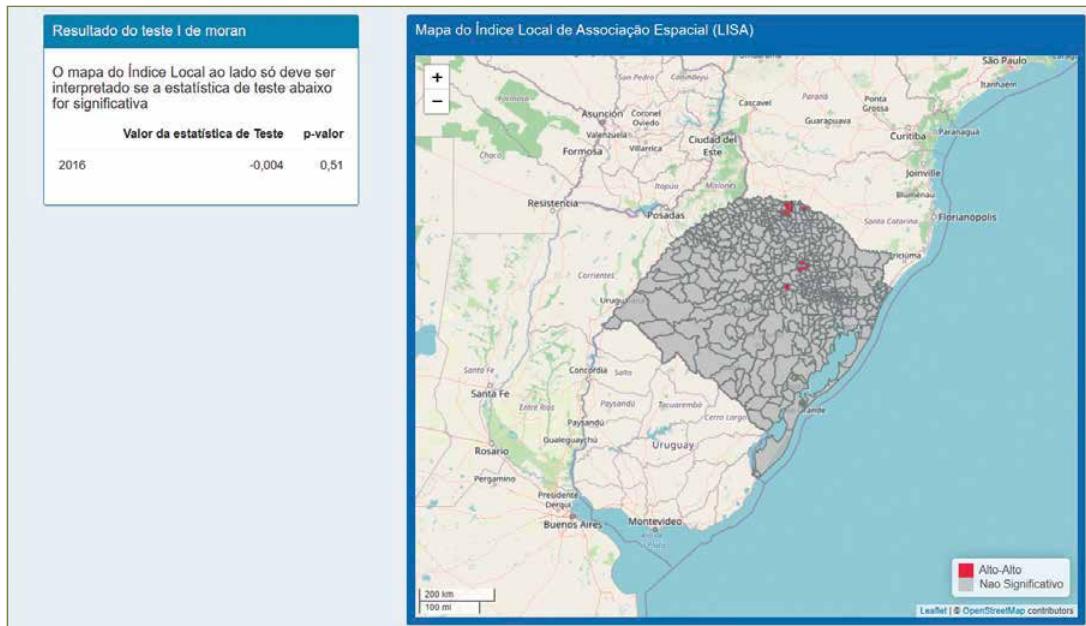
Una forma de evaluar la asociación espacial es a través del índice de autocorrelación espacial de Moran.⁴⁰ En la aplicación, el uso de esta estadística tuvo como objetivo medir la autocorrelación espacial global entre los municipios de RS según la prevalencia de AC. El índice de Moran se puede calcular de la siguiente manera:

$$I = \frac{n}{\sum_{i \neq j} w_{ij}} \left[\frac{\sum_{i \neq j} w_{ij} (y_i - \bar{y})(y_j - \bar{y})}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2} \right], i, j \in \{1, \dots, n\}$$

en que y_i es la prevalencia de AC en la ciudad i , \bar{y} es la prevalencia media, w_{ij} es el peso espacial entre regiones i y j , representado a través de la matriz de vecinos, que indica si dos municipios son vecinos o no, y n es el número de regiones consideradas. Para probar la hipótesis nula de que no existe dependencia espacial entre regiones, se utiliza una prueba de Monte Carlo.⁴¹

Una autocorrelación positiva indica que los municipios vecinos tienden a tener comportamientos similares con respecto a la prevalencia de AC, mientras que un valor negativo de esta estadística sugiere que las regiones vecinas tienden a ser diferentes. El estadístico de prueba para la evaluación de la existencia de autocorrelación espacial, junto con el valor p asociado, está disponible en la pestaña denominada "Mapa de prevalencia al nacer", como se puede ver en la Figura 5, donde se tiene el valor del Índice Global de Moran y el mapa que indica las áreas con LISA significativas para el año 2016.

Figura 5 – Pestaña de aplicación "Mapa de prevalencia de nacimientos", con el resultado de la prueba del Índice Global de Moran y el mapa LISA⁵⁰



Fuente: Los autores.

Rechazando la hipótesis de ausencia de autocorrelación espacial, es decir, si el Índice de Moran estimado es significativamente diferente de cero, interesa conocer qué municipios están asociados espacialmente. Así, el Indicador Local de Asociación Espacial (LISA)³⁹ aparece como complemento del Índice Global, a partir del cual es posible identificar la correlación de cada municipio con sus respectivos vecinos, en el que un municipio clasificado como “alto-alto” tiene una prevalencia por encima de la media y sus vecinos de manera similar. Se pueden encontrar más detalles sobre la interpretación de LISA en Anselin.³⁹

ESTADÍSTICA SCAN

Para la detección de agrupaciones espacio-temporales, existen dos enfoques distintos en la literatura: retrospectiva y prospectiva.^{42,43} En el enfoque prospectivo, el análisis se repite periódicamente para controlar el número de casos de una determinada enfermedad. Para cada nuevo dato recopilado, el análisis se rehace y le conviene detectar conglomerados “vivos”, es decir,

su escaneo solo tiene como objetivo detectar conglomerados que no dejaron de ocurrir hasta la fecha de finalización del período estudiado. En el enfoque retrospectivo, el análisis se realiza solo una vez, en un espacio y período fijos. En este caso, el interés es detectar conglomerados históricos o actuales, con el objetivo de comprender las características de una determinada enfermedad.

En la literatura se proponen varios métodos de vigilancia espacio-temporal prospectiva. Para el análisis de datos puntuales, Rogerson⁴⁴ propuso el uso de las estadísticas de Knox; Assunção y Correa⁴⁵ proponen el método Shiyayev Roberts. Para el análisis de datos de área y análisis de datos puntuales, Kulldorff¹² proponen el uso de la estadística de exploración prospectiva, un método estadístico para detectar *clusters* de áreas geográficas activas o emergentes. El *cluster* generado será un grupo de municipios vecinos donde la prevalencia es actualmente superior al valor esperado. Este método se usa comúnmente para la vigilancia prospectiva de conglomerados, ya que hace pocas suposiciones sobre el momento, la ubicación geográfica y el tamaño del brote. El único parámetro especificado por el usuario es el tamaño máximo de población del conglomerado.

Para calcular la estadística Scan, es necesario especificar la estructura de vecindad que se utilizará en el análisis. Entre las diversas formas disponibles en la literatura de datos de área, optamos por la estructura de vecindad basada en la contigüidad espacial,⁴⁶ es decir, la matriz de vecindad tiene un valor de 1 cuando dos áreas comparten un límite y cero en caso contrario. Es importante destacar que el municipio de Pinto Bandeira logró su independencia del municipio de Bento Gonçalves recién en 2013. Así, como estamos trabajando con datos de área, no es posible identificar los nacimientos que estarían en la región de Pinto Bandeira entre 2010 y 2012, por lo que se decidió trabajar con los dos municipios de forma agregada.

Para encontrar un *cluster* espacio-temporal, se utiliza el método de exploración, generando varias regiones candidatas A. Para cada región candidata A, se calcula la razón logarítmica de verosimilitud y la estadística de prueba S se define como la razón logarítmica de verosimilitud máxima de todas las regiones candidatas. Para obtener el p-valor se utiliza la prueba de hipótesis mediante el método de Monte Carlo, que reproduce el análisis para un gran número de repeticiones aleatorias del conjunto de datos original bajo la hipótesis nula de aleatoriedad espacial completa, condicionada al número total de casos.

$$S = \frac{L(A)}{L_0} = \left\{ \frac{L(A)}{L_0} \right\}$$

$L(A)$ es la verosimilitud máxima para la región A ,
 L_0 es la máxima verosimilitud bajo la hipótesis nula.

Si Z_A es el número de casos de AC de la región A , suponiendo que $Z_A \sim \text{Poisson}(\mu_A)$, entonces la razón de verosimilitud se puede escribir como (ref):

$$\frac{L(A)}{L_0} = \left\{ \frac{Z_A}{\mu_A} \right\}^{Z_A} \left\{ \frac{T - Z_A}{T - \mu_A} \right\}^{T - Z_A}$$

μ_A es el número de casos esperados bajo la hipótesis nula,
 T es el número total de casos de AC.

La estadística de escaneo Scan utilizada en la aplicación fue propuesta por Neill⁴⁷ como una mejora para la detección *grupos* emergentes. En el método anterior, grupos activos más largos en el tiempo tuvo mayor peso, lo que provocó una detección más lenta de *grupos* emergentes nuevos. El enfoque propuesto por Neill mejora la detección de *grupos* emergentes, manteniendo bajo el número de falsos positivos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La prevalencia observada de AC en un grupo de CIE en un municipio se define como la razón entre el número de casos de AC en ese grupo de CIE y el número de nacimientos en ese municipio. Sin embargo, es importante señalar que esta estimación tiene una gran variación si el número esperado de casos o el tamaño de la población es pequeño.

Por lo tanto, los valores de prevalencia más altos tienden a observarse en áreas con poblaciones pequeñas. Por lo tanto, las mayores fluctuaciones en las estimaciones de prevalencia, en general, no estarán asociadas con la variación real de las AC, sino con fluctuaciones aleatorias. Además, el cálculo de esta razón considera que las prevalencias de los municipios son independientes, pero, en algunos casos, una parte desconocida de la variación observada en las tasas de prevalencia puede ser causada por factores geográficamente dependientes no observados. Por lo tanto, es importante ser cauteloso al interpretar la prevalencia observada en los municipios de RS.^{46,48}

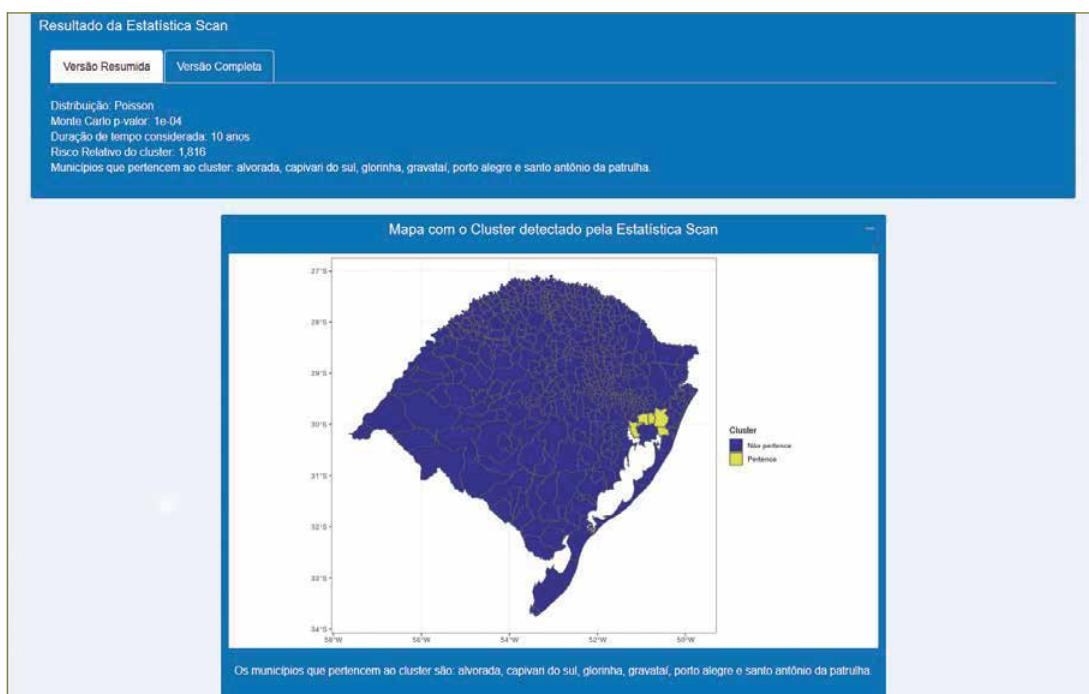
Como se destaca en la sección de funcionalidades de la aplicación, se puede elegir varias opciones entre los filtros. Como ejemplo, los resultados se mostrarán considerando solo los casos de cardiopatía congénita en 2019 y en todas las macrorregiones de salud.

Se puede observar, en la Figura 1, que muchos municipios tienen una prevalencia igual a cero. Esto se debe al hecho de que estos municipios tienen una población pequeña y las AC son generalmente enfermedades raras. En este contexto, se incluye el municipio de Chapada, que registró una prevalencia de 108,69 casos por cada 10.000 nacimientos, ya que solo tuvo un caso de cardiopatía congénita entre 92 nacimientos. Este valor es discrepante, ya que, en otros años, el municipio no registró ningún caso de esta AC. Una forma de solucionar este problema es utilizar modelos jerárquicos bayesianos. Estos métodos, además de suavizar las estimaciones de prevalencia, siendo apropiados cuando hay pocos casos observados, proporcionan medidas de su incertidumbre. La estimación se suaviza porque, para estimar la tasa de un municipio, se utiliza información de las ciudades vecinas que conforman la región de estudio.

Otra forma es considerar estos datos agregados por macrorregiones de salud, aunque hay una pérdida de información en este proceso. Según el mapa que se muestra en la Figura 2, se puede observar que la Región de Serra tiene una alta prevalencia (15,82) en relación a la prevalencia general de RS (11,37) y la Región Centro-Oeste (4,95). Comparando con años anteriores, se puede observar que 2019 fue un año atípico para la Región de los Valles, ya que, en seis años consecutivos (2013-2018), la región tuvo la mayor prevalencia. En 2019, solo las cardiopatías congénitas y el síndrome de Down tuvieron una prevalencia menor en comparación con el año anterior.

La aplicación de la estadística Scan para cardiopatías congénitas, en los años 2011 a 2019, resultó en un grupo compuesto por los municipios de Alvorada, Capivari do Sul, Glorinha, Gravataí, Porto Alegre y Santo Antônio da Patrulha (p -valor <0,001, número de repeticiones = 9999). La ciudad de Porto Alegre cuenta con una alta infraestructura hospitalaria en relación a otros municipios de RS; además, los hospitales de referencia de la capital brindan asistencia médica a varias ciudades de la región metropolitana. Por tanto, se espera que, además de un gran número de notificaciones debido a la mayor población de la ciudad, estos hospitales colaboren en la identificación y notificación de varios casos de AC en las ciudades vecinas a la capital. Estos hechos pueden justificar por qué grupos generados por la estadística Scan en el análisis de diferentes grupos de AC suelen estar contenidos en la Región Metropolitana de Porto Alegre.

Figura 6 – Pestaña de la aplicación "Estadística Scan". Resultado de la estadística de Scan para cardiopatías congénitas en los años 2010 a 2019⁵⁰



Fuente: Los autores.

ALOJAMIENTO EN RSTUDIO E INSTALACIÓN A TRAVÉS DE GITHUB

La aplicación está disponible en un dominio proporcionado por shinyapps.io, una plataforma RStudio que ofrece planes gratuitos y de pago para alojar aplicaciones Shiny, a las que puede acceder a través de cualquier navegador web a través del enlace: https://projetoanomaliascongenitas.shinyapps.io/ac_rs/.

Se desaconseja el uso de la herramienta en dispositivos móviles y similares, porque el acceso a teléfonos móviles puede desconfigurar algunas imágenes y dificultar la elección de filtros y la interactividad con algunos gráficos.

El acceso a la aplicación a través de la web puede llevar mucho tiempo, ya que la carga de la herramienta está sujeta a la conexión a Internet y la disponibilidad del servidor. Una forma de mejorar la navegación es ejecutar la aplicación localmente, para eso necesita tener la R instalada en la computadora, además de tener los paquetes de la Tabla 1 instalados en el R. Después de eso, debe pegar el siguiente código en la línea de comando de R:

```
library(shiny)
runGitHub(repo = "App_Anomalias_Congenitas_RS", username =
"anomaliascongenitas", filetype = ".tar.gz")
```

Todo el código de la aplicación desarrollada se encuentra en un repositorio público en GitHub (https://github.com/anomaliascongenitas/App_Anomalias_Congenitas_RS), bajo licencia **Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)**, permitiendo a cualquier usuario hacer sugerencias o contribuciones.

CONSIDERACIONES FINALES

Este trabajo tuvo la propuesta de presentar una aplicación que permita asistir a la vigilancia sanitaria de las AC en el estado de RS, utilizando el lenguaje R y el paquete Shiny, además de mostrar ejemplos de resultados generados por esta herramienta. Entre sus funcionalidades, se presentan vistas espaciales de casos de AC entre los años 2010 y 2019, a través de mapas interactivos, que permiten la identificación de los patrones espaciales y espacio-temporales de ocurrencias de ACs en el estado. Además, también se suministran los cálculos del Índice Global de Moran, utilizado para medir la autocorrelación espacial, y el estadístico Scan, para la identificación de grupos de AC. La aplicación desarrollada permite informar a los gestores y profesionales de la salud sobre las características geográficas y temporales de la prevalencia de AC en RS. Dicha información puede ser útil para una mejor vigilancia y monitoreo de los casos, además de contribuir a la planificación de acciones de prevención específicas para el estado de RS.

La herramienta se puede adaptar y utilizar como referencia para el análisis espacio-temporal, el seguimiento y la implementación de las estrategias de vigilancia de la AC en otros estados de la Federación. Además, se espera ampliar el modelo generado para RS a partir del desarrollo de otros tipos de análisis estadístico como, por ejemplo, el uso de modelos bayesianos jerárquicos en la estimación de la prevalencia de AC, que son técnicas adecuadas para mapear condiciones raras. Otra posibilidad abarca la identificación de posibles factores de riesgo relacionados con la ocurrencia de AC y el uso de información más específica que la agregada por municipio en el análisis de datos.

REFERENCIAS

- 1 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Congenital anomalies**. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 2 CARDOSO-DOS-SANTOS, A. C. et al. Redes internacionais de colaboração para a vigilância das anomalias congênitas: uma revisão narrativa. **Epidemiología e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 29, n. 4, p. e2020093, July 2020. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000400400&lng=en&nrm=iso&tlang=pt. Consultado en: 11 feb. 2021.
- 3 VICTORA, C. G. et al. Maternal and child health in Brazil: Progress and challenges. **The Lancet**, London, v. 377, n. 9780, p. 1863-1876, May 2011. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673611601384/fulltext>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 4 SCHÜLER-FACCINI, L. et al. From abortion-inducing medications to zika virus syndrome: 27 years experience of the first teratogen information service in latin america. **Genetics and Molecular Biology**, Ribeirão Preto, v. 42, n. 1, p. 297-304, 2019. Supl. 1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0111>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 5 GROISMAN, B. et al. Birth defects surveillance: experiences in Argentina and Colombia. **Journal of Community Genetics**, Heidelberg, v. 10, n. 3, p. 385-393, July 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30607893/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 6 LUQUETTI, D. V.; KOIFMAN, R. J. Surveillance of birth defects: Brazil and the us. **Ciencia & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, p. 777-785, 2011. Supl. 1. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000700008&lng=en&nrm=iso&tlang=en. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 7 GROISMAN, B. et al. Geographic clusters of congenital anomalies in Argentina. **Journal of Community Genetics**, Heidelberg, v. 8, n. 1, p. 1-7, Jan. 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541682/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 8 GILI, J. A. et al. High Birth Prevalence Rates for Congenital Anomalies in South American Regions. **Epidemiology**, Cambridge, MA, v. 26, p. e53-e55, Sept. 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134350/>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 9 ROOT, E. D.; MEYER, R. E.; EMCH, M. E. Evidence of localized clustering of gastroschisis births in North Carolina, 1999-2004. **Social Science & Medicine**, Oxford, v. 68, n. 8, p. 1361-1367, Apr. 2009.
- 10 CHANG, W. et al. **shiny**: Web Application Framework for R. 2020. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=shiny>. Consultado en: 23 feb. 2021.
- 11 BIVAND, R. S. et al. **Applied spatial data analysis with R**. 2nd ed. New York: Springer, 2013.
- 12 KULLDORFF, M. Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A. Statistic in Society**, London, v. 164, n. 1, p. 61-72, 2001.
- 13 THE R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING. **R**: A Language and Environment for Statistical Computing. 2020. Version 3.6.1. Disponible en: <https://www.r-project.org/>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 14 RSTUDIO TEAM. **RStudio**: Integrated Development Environment for R. 2020. Disponible en: <https://rstudio.com/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 15 MORAGA, P. SpatialEpiApp: A Shiny web application for the analysis of spatial and spatio-temporal disease data. **Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology**, Amsterdam, v. 23, p. 47-57, Nov. 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29108690/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 16 WICKHAM, H. *et al.* **ggplot2**: Elegant Graphics for Data Analysis. R package version 3.3.2. New York: Springer-Verlag, 2016. Disponible en: <https://ggplot2.tidyverse.org/>. Consultado en: 31 mar. 2021.
- 17 CHENG, J.; KARAMBELKAR, B.; XIE, Y. **leaflet**: Create Interactive Web Maps with the JavaScript 'Leaflet' Library. 2018. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=leaflet>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 18 SIEVERT, C. **Interactive web-based data visualization with R, plotly, and shiny**. 2019. Disponible en: <https://plotly-r.com/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 19 BIVAND, R. *et al.* **spdep**: Spatial Dependence: Weighting Schemes, Statistics and Models. 2008. Disponible en: <https://r-forge.r-project.org/projects/spdep/>. Consultado en: 6 abr. 2021.
- 20 ALLÉVIUS, B. scanstatistics: space-time anomaly detection using scan statistics. **The Journal of Open Source Software**, [s. l.], v. 3, n. 25, p. 515, May 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.21105/joss.00515>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 21 CHANG, W.; RIBEIRO, B. B. **shinydashboard**: Create Dashboards with "Shiny". 2018. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=shinydashboard>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 22 GRANJON, D. **shinydashboardPlus**: Add More 'AdminLTE2' Components to 'shinydashboard'. 2019. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=shinydashboardPlus>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 23 XIE, Y.; CHENG, J.; TAN, X. **DT**: A Wrapper of the JavaScript Library 'DataTables'. 2020. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=DT>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 24 WICKHAM, H. *et al.* Welcome to the Tidyverse. **The Journal of Open Source Software**, [s. l.], v. 4, n. 43, p. 1686, Nov. 2019. Disponible en: <https://joss.theoj.org/papers/10.21105/joss.01686>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 25 LODEN, J. *et al.* **ps**: List, Query, Manipulate System Processes. 2020. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=ps>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 26 PEBESMA, E. *et al.* **sf**: Simple Features for R. 2021. Disponible en: <https://cloud.r-project.org/web/packages/sf/index.html>. Consultado en: 6 abr. 2021.
- 27 BIVAND, R. S.; WONG, D. W. S. Comparing implementations of global and local indicators of spatial association. **Test**, Madrid, v. 27, n. 3, p. 716-748, Sept. 2018.
- 28 ZHU, H. **kableExtra**: Construct Complex Table with "kable" and Pipe Syntax. 2020. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=kableExtra>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 29 GARNIER, S. **viridis**: Default Color Maps from 'matplotlib'. 2018. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=viridis>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 30 RUDIS, B. **hrbrthemes**: Additional Themes, Theme Components and Utilities for 'ggplot2'. 2020. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=hrbrthemes>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 31 CLARKE, E. S-MS. **ggbeeswarm**: Categorical Scatter (Violin Point) Plots. 2017. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=ggbeeswarm>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 32 LINDGREN, F.; RUE, H. Bayesian spatial modelling with R-INLA. **Journal of Statistical Software**, [s. l.], v. 63, n. 19, p. 1-25, Jan. 2015. Disponible en: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v063i19/v63i19.pdf>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 33 MÜLLER, K. **here**: A Simpler Way to Find Your Files. 2020. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=here>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 34 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Trasmisíveis. **Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC)**: apresentação. [Brasília, DF: MS, 2021]. Disponible en: <http://svs.aids.gov.br/dantps/cgiae/sinasc/apresentacao/>. Consultado en: 24 feb. 2021
- 35 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10**: Clasificación Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saude. 10. ed. São Paulo: EdUSP, 2007. v. 1. 1 disquete.
- 36 CRESSIE, N. **Statistics for Spatial Data**. United States: John Wiley & Sons, 2015.
- 37 ALAN, E. G. et al. **Handbook of Spatial Statistics**. United States: CRC Press, 2010.
- 38 RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual de Saúde. **Plano Estadual de Saúde**: 2016-2019. Porto Alegre: SES/RS, 2016. Disponible en: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/201701/05153251-pes-2016-2019-sesrs.pdf>. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 39 ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association-LISA. **Geographical Analysis**, Columbus, Ohio, US, v. 27, n. 2, p. 93-115, Sept. 2010. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 40 MORAN, P. A. P. Notes on Continuous Stochastic Phenomena. **Biometrika**: a journal for the statistical study of biological problems, London, v. 37, n. 1-2, p. 17, June 1950.
- 41 METROPOLIS, N.; ULAM, S. The Monte Carlo Method. **Journal of the American Statistical Association**, New York, v. 44, n. 247, p. 335-341, Sept. 1949. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18139350/>. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 42 ASSUNÇÃO, R. M.; SOUZA, R. C. S. N. P.; PRATES, M. O. New Frontiers for Scan Statistics: Network, Trajectory, and Text Data. In: GLAZ, J.; KOUTRAS, M. V. (ed.). **Handbook of Scan Statistics**. New York: Springer, 2020. p. 1-24. Disponible en: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-8414-1_47-1. Consultado en: 24 feb. 2021.
- 43 GLAZ, J.; POZDNYAKOV, V.; WALLENSTEIN, S. (ed.). **Scan statistics**: Methods and applications. Boston: Birkhäuser, 2009.
- 44 ROGERSON, P. A. Monitoring point patterns for the development of space-time clusters. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A. Statistic in Society**, London, v. 164, n. 1, p. 87-96, Jan. 2001. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1467-985X.00188>. Consultado en: 24 feb. 2021.

- 45 ASSUNÇÃO, R.; CORREA, T. Surveillance to detect emerging space-time clusters. **Computational Statistics & Data Analysis**, Amsterdam, v. 53, n. 8, p. 2817-2830, June 2009.
- 46 BANERJEE, S.; CARLIN, B. P.; GELFAND, A. E. **Hierarchical modeling and analysis for spatial data**. United States: CRC press, 2004.
- 47 NEILL, D. B.; HEINZ, H. J. Expectation-based scan statistics for monitoring spatial time series data. **International Journal of Forecasting**, Amsterdam, v. 25, p. 498-517, 2009. Disponible en: <https://www.cs.cmu.edu/~neill/papers/ijf.pdf>. Consultado en: 5 abr. 2021.
- 48 WALLER, L. A.; GOTWAY, C. A. **Applied Spatial Statistics for Public Health Data**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2004. (Wiley Series in Probability and Statistics).
- 49 CARDOSO-DOS-SANTOS, A. C. et al. Lista de anomalias congénitas prioritárias para vigilância no âmbito do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos do Brasil. **Epidemiología e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 30, n. 1, p. e2020835, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000100030>. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/ress/v30n1/2237-9622-ress-30-01-e2020835.pdf>. Consultado en: 30 abr. 2021.
- 50 SCHÜLER-FACCINI, L. et al. **Mapa da prevalência ao nascimento considerandos os grupos de CIDs, ano e macrorregiões de saúde selecionados**. 2021. Disponible en: https://projetoanomaliascongenitas.shinyapps.io/ac_rs/. Consultado en: 31 mar. 2021.

EQUIPO TÉCNICO

PARTE I – REVISIÓN DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS PRIORITARIAS

1 Anomalías congénitas y la importancia de la notificación

Simone M. Karam¹, Ana P. F. Lambert², Bruna D. Rengel³, Juliana M. Wada¹, Lucas R. Fraga³, Taís M. Werle²

¹Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil

²Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

2 Defectos del tubo neural

Osvaldo Artigalás¹, André Anjos da Silva^{2,3}, Catia Rejane Soares de Soares¹, Cláudia Fernandes Lorea⁴, Letícia Leão Alvarenga³, Mariana Horn Scherer⁵

¹ Grupo Hospitalar Conceição, Hospital da Criança Conceição, Rio Grande do Sul, Brasil

² Universidade do Vale do Taquari, Rio Grande do Sul, Brasil

³ Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴ Hospital-Escola da Universidade Federal de Pelotas, Unidade de Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente, Rio Grande do Sul, Brasil

⁵ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Rio Grande do Sul, Brasil

3 Microcefalia congénita

Luciana Friedrich¹, André Anjos da Silva², Gustavo Santos Andrade¹, Lavínia Schüler-Faccini^{3,4}, Marcos Kobren Zanardini⁵, Rodrigo Martins Teixeira¹, Sara Kvítka de Moura⁶

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Rio Grande do Sul, Brasil

²Universidade do Vale do Taquari, Curso de Medicina e Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Rio Grande do Sul, Brasil

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Genética Médica, Rio Grande do Sul, Brasil

⁵ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Curso de Medicina, Rio Grande do Sul, Brasil

⁶ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança, Rio Grande do Sul, Brasil

4 Cardiopatías congénitas

Taís Sica da Rocha¹, Juliana Mayumi Wada², Simone de Menezes Karam²

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

² Universidade Federal do Rio Grande, Departamento de Pediatria, Rio Grande do Sul, Brasil

5 Fisuras orofaciales

Têmis Maria Félix^{1,2}, Liliane Todeschini de Souza², Vera Lúcia Gil-da-Silva-Lopes³

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Genética Médica, Rio Grande do Sul, Brasil

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Laboratório de Medicina Genômica, Rio Grande do Sul, Brasil

³ Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Medicina Translacional, Faculdade de Ciências Médicas, São Paulo, Brasil

6 Anomalías genitales y desórdenes de la diferenciación sexual

Betânia Barreto de Athayde Bohrer¹, Eduardo Corrêa Costa², Guilherme Guaragna Filho¹, Júlio César Loguercio Leite³, Letícia Antoniuk Seus⁴, Tatiana Prade Hemesath⁵

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Pediatria, Rio Grande do Sul, Brasil

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Cirurgia Pediátrica, Rio Grande do Sul, Brasil

³ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Genética Médica, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

⁵ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Psicologia, Rio Grande do Sul, Brasil

7 Anomalías congénitas de los miembros

Livia Paskulin¹, Bruna Duarte Rengel², Laysa Kariny Kriek², Maria Teresa Sanseverino^{2,3}, Rita Mattiello³

¹ Universidade Feevale, Rio Grande do Sul, Brasil

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

³ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

8 Defectos de la pared abdominal

André Anjos da Silva^{1,3}, Claudia Fernandes Lorea², Mariana Horn Scherer³, Martina Schroder Wissmann⁴, Osvaldo Artigalás⁵, Thanyse de Oliveira Schmalfuss⁶

¹ Universidade do Vale do Taquari, Rio Grande do Sul, Brasil

² Hospital-Escola da Universidade Federal de Pelotas, Unidade de Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente, Rio Grande do Sul, Brasil

³ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴ Vale do Rio dos Sinos, Rio Grande do Sul, Brasil

⁵ Grupo Hospitalar Conceição, Hospital da Criança Conceição, Rio Grande do Sul, Brasil

⁶ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Rio Grande do Sul, Brasil

9 Síndrome de Down

Juliana Alves Josahkian¹, Carlos Henrique Paiva Grangeiro², Elis Vanessa de Lima Silva⁴, Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta³, Paulyana dos Santos Moura⁴, Karina Carvalho Donis⁵

¹ Hospital Universitário de Santa Maria, Unidade de Clínica Médica, Serviço de Genética Médica,

Rio Grande do Sul, Brasil

²Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará, Maternidade Escola Assis Chateaubriand, Ceará, Brasil

³Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Rio Grande do Sul, Brasil

⁵Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Genética Médica, Rio Grande do Sul, Brasil

10 Prevención de anomalías congénitas

Rita Mattiello¹, Camila Furtado Hood², Lavínia Schüler-Faccini³, Maria Teresa Sanseverino^{1,3}, Simone M Karam⁴

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

² Universidade Católica de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴ Universidade Federal do Rio Grande, Departamento de Pediatria, Rio Grande do Sul, Brasil

PARTE II – INFORMES DE EXPERIENCIA Y HERRAMIENTAS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

11 De la emergencia de salud pública por la microcefalia a la vigilancia de anomalías congénitas: la experiencia del Ministerio de Salud de Brasil

Giovanny Vinícius Araújo de França^{1*}, Mariana Bertol Leal^{2*}, Ana Cláudia Medeiros-de-Souza¹, Augusto César Cardoso-Dos-Santos¹, João Matheus Bremm¹, Julia do Amaral Gomes¹, Ruanna Sandrelly de Miranda Alves¹, Vivyanne Santiago Magalhães¹, Lavínia Schuler-Faccini³

¹ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância en Salud, Distrito Federal, Brasil

² Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Distrito Federal, Brasil

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética, Rio Grande do Sul, Brasil

*Contribuíram igualmente para o presente estudo.

12 De la emergencia de salud pública por la microcefalia a la vigilancia de anomalías congénitas: la experiencia de Pernambuco

Lucilene Rafael Aguiar¹, Romildo Siqueira de Assunção¹, Patrícia Ismael de Carvalho¹

¹ Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Vigilância, Pernambuco, Brasil

13 Anomalías congénitas en el sistema de información sobre nacidos vivos, 2001-2020: informe de experiencia de gestión del sistema en la ciudad de São Paulo

Eneida Sanches Ramos Vico¹, Celia Maria Castex Aly¹, Eliana de Aquino Bonilha¹, Marina de Freitas¹,

Mirna Namie Okamura¹, Decio Brunoni^{2,3}

¹ Núcleo Sinasc da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo, São Paulo, Brasil

² Centro de Genética Médica da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

³ Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, Brasil

14 Aplicación Web (app) “The Global Birth Defects Description and Coding” para la descripción y codificación de anomalías congénitas

Leke Aminkeng¹, Helen Dolk¹, Lavinia Schuler Faccini², Ieda Orioli³

¹Ulster University, School of Nursing, Jordanstown, United Kingdom

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética, Rio Grande do Sul, Brasil

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Genética, Rio de Janeiro, Brasil

15 Aplicación Web (app) de libre acceso para el monitoreo de anomalías congénitas: el caso de Rio Grande do Sul

Bruno Alano¹, Guilherme Rodrigues Boff¹, Márcia Helena Barbiano^{1,2}, Luiza Monteavaro Mariath^{3,4}, Thayne Woycinck Kowalski^{3,4,5}, Fernanda Sales Luiz Vianna^{3,4}

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Estatística, Porto Alegre, Brasil

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Estatística, Rio Grande do Sul, Brasil

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INaGeMP), Rio Grande do Sul, Brasil.

⁵Centro Universitário Cesuca, Rio Grande do Sul, Brasil

COLABORADORES

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Aglaêr Alves da Nóbrega
Ana Cláudia Medeiros-de-Souza
Andrea de Paula Lobo
Augusto César Cardoso-dos-Santos
Giovanny Vinícius Araújo de França
João Matheus Bremm
Julia do Amaral Gomes
Mariana Bertol Leal
Ruanna Sandrelly de Miranda Alves
Valdelaine Etelvina Miranda de Araujo
Vivyanne Santiago Magalhães

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Betânia Barreto de Athayde Bohrer
Bruna Duarte Rengel
Bruno Alano da Silva
Elis Vanessa de Lima Silva
Fernanda Sales Luiz Vianna
Guilherme Rodrigues Boff
Guilherme Guaragna Filho
Gustavo Santos Andrade
Lavínia Schuler-Faccini
Laysa Kariny Krieck
Letícia Antoniuk Seus
Lucas Rosa Fraga
Lucia Andreia Nunes de Oliveira
Luciana Friedrich
Luiza Monteavarro Mariath
Márcia Helena Barbian
Paulyana dos Santos Moura
Rodrigo Martins Teixeira
Sara Kvítka de Moura
Taís Sica da Rocha
Thanyse de Oliveira Schmalfuss
Thayne Woycinck Kowalski

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE

Juliana Mayumi Wada
Simone de Menezes Karam

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

Ana Paula Franco Lambert
Maria Teresa Vieira Sanseverino
Mariana Horn Scherer
Rita Mattiello
Taís M. Werle

UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI

André Anjos da Silva

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Vera Lúcia Gil-da-Silva-Lopes

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Betânia Barreto de Athayde Bohrer
Eduardo Corrêa Costa
Elis Vanessa de Lima Silva
Júlio César Loguercio Leite
Karina Carvalho Donis
Lavínia Schuler-Faccini
Luciana Friedrich
Maria Teresa Vieira Sanseverino
Liliane Todeschini de Souza
Taís Sica da Rocha
Tatiana Prade Hemesath
Têmis Maria Félix

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Marcos Kobren Zanardini

GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO

Catia Rejane Soares de Soares
Osvaldo Artigalás

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS

André Anjos da Silva
Letícia Leão Alvarenga
Martina Schroder Wissmann

HOSPITAL-ESCOLA UFPEL-EBSERH

Cláudia Fernandes Lorea

UNIVERSIDADE FEEVALE

Livia Paskulin

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA

Juliana Alves Josahkian

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Carlos Henrique Paiva Grangeiro

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

Camila Furtado Hood

ULSTER UNIVERSITY

Helen Dolk
Leke Aminkeng

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Ieda Maria Orioli

NÚCLEO SINASC DA SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE SÃO PAULO

Celia Maria Castex Aly
Eliana de Aquino Bonilha
Eneida Sanches Ramos Vico
Marina de Freitas
Mirna Namie Okamura

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Decio Brunoni

UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE

Decio Brunoni

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO

Lucilene Rafael Aguiar
Patrícia Ismael de Carvalho
Romildo Siqueira de Assunção

Cuéntanos lo que piensas de esta publicación.
Haga **CLIC AQUÍ** y responda la encuesta