

Caracterización clínico epidemiológica de los defectos congénitos folato-sensibles en Villa Clara

Clinical epidemiological characterization of folate-sensitive congenital defects in Villa Clara

Noel Taboada Lugo¹ <http://orcid.org/0000-0002-1254-8087>

Manuela Herrera Martínez² <http://orcid.org/0000-0002-5021-6091>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Departamento Provincial de Genética Médica, Villa Clara, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Unidad de Investigaciones Biomédicas. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: noelti@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los defectos congénitos folato-sensibles son aquellos en los que se ha comprobado una disminución de su frecuencia, luego de la suplementación materna preconcepcional con ácido fólico.

Objetivo: Caracterizar desde la perspectiva clínica-epidemiológica los defectos congénitos folato-sensibles.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte o transversal en la provincia de Villa Clara en el período comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2018. Se incluyeron los 267 casos que presentaban alguno de los cinco tipos de defectos congénitos folato-sensibles no sindrómicos: cardiopatías conotruncales, defectos del tubo neural, hendiduras labiopalatinas, gastrosquisis y síndrome de Down. Se determinaron las tasas de prevalencia entre nacidos vivos, nacidos muertos y la frecuencia de interrupciones del embarazo en los diferentes fenotipos clínicos.

Resultados: Los defectos septales conoventriculares mal alineados y la tetralogía de Fallot fueron los fenotipos clínicos más frecuentes entre los casos con cardiopatías congénitas conotruncales. La espina bífida y el labio leporino con paladar hendido fueron los fenotipos clínicos más frecuentes entre los casos con defectos del tubo neural y hendiduras labiopalatinas, al igual que la gastrosquisis simple y el síndrome de Down sin cardiopatía congénita.

Conclusiones: Los defectos congénitos folato-sensibles tienen una gran expresividad variable, con una amplia gradación en su severidad clínica, que va desde fenotipos menos severos a otros de gran gravedad y mortalidad.

Palabras clave: cardiopatías congénitas; defectos del tubo neural; hendiduras labiopalatinas; gastrosquisis; síndrome de Down.

ABSTRACT

Introduction: Folate-sensitive birth defects are those in which a diminution in its frequency has been proved after a preconceptional supplementation with folic acid.

Objective: To characterize the folate-sensitive birth defects from a perspective clinical and epidemiological.

Methods: An observational, descriptive, transversal study was performed in Villa Clara province in the period between 2013 and 2018. The 267 cases with some of the following non syndromic folate-sensitive birth defects, were included: conotruncal congenital heart disease, neural tube defects, orofacial clefts, gastroschisis and Down syndrome. The prevalence rates among live births and stillbirths, and the frequency of elective termination of pregnancies among different clinical phenotypes were determined.

Results: Malalignment-type of septal defects and tetralogy of Fallot were the most frequent clinical phenotypes among cases with conotruncal congenital heart defects, spina bifida and cleft lip with cleft palate were the most common clinical phenotypes among cases with neural tube defects and orofacial clefts, like simple gastroschisis and Down syndrome without congenital heart defects.

Conclusions: Folate-sensitive birth defects have a great variable expresiveness

with a wide gradation in their clinical severity from less severe phenotype to others with great severity and mortality.

Keywords: congenital heart defects; neural tube defects; orofacial clefts; gastroschisis; Down syndrome.

Recibido: 15/06/2023

Aceptado: 16/12/2023

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un defecto congénito (DC) es cualquier alteración morfológica, bioquímica o funcional de origen prenatal que se detecte en el momento del nacimiento o después. Los DC pueden ser múltiples o aislados y por su magnitud se distinguen en mayores y menores. Los primeros tienen un compromiso funcional importante para la vida del individuo. La guía de referencia de uso más común a nivel internacional para clasificar los DC es la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) publicada por la OMS.^(1,2,3,4)

El ácido fólico (AF) desempeña un rol crucial en la regulación epigenética del desarrollo embrionario y se ha demostrado que su deficiencia se relaciona con la aparición de diferentes DC no sindrómicos. Entre los DC folato-sensibles que se describen en la literatura médica se encuentran los defectos del tubo neural (DTN), las cardiopatías congénitas (CC) conotruncales, el síndrome de Down (SD), las hendiduras labiopalatinas (HLP) y la gastrosquisis (GS), entre otros.^(5,6,7) Los DTN (Códigos ICD-10: Q00, Q05)⁽⁴⁾ constituyen un grupo heterogéneo de DC con una gran variabilidad fenotípica, que resultan de un fallo parcial o completo de la fusión del tubo neural a cualquier nivel del eje rostrocaudal entre los 23 y 27 días de vida embrionaria. Se clasifican en abiertos y cerrados. Los primeros son los más frecuentes y en ellos el tejido nervioso se expone en la superficie corporal. Entre estos se incluyen la anencefalia (ICD10: Q00), el encefalocele (ICD10: Q01) y la espina bífida abierta (ICD10: Q05).^(4,8,9,10,11)

Las CC (Código ICD-10: Q20-Q28)⁽⁴⁾ son todos los defectos cardiacos como consecuencia de alteraciones en la organogénesis. Las CC conotruncales, por su parte, comprenden un subgrupo de DC del tracto de salida del corazón y las grandes arterias y que comparten un origen embriológico y estructural común, ya que derivan de las células cardiacas de la cresta neural y del segundo campo cardiaco. Las CC conotruncales representan aproximadamente entre el 20 – 30 % de todos los tipos de CC en humanos.^(12,13,14)

El SD (Código ICD-10: Q90)⁽⁴⁾ constituye el primer síndrome de origen cromosómico descrito y la causa más frecuente de discapacidad intelectual de origen genético. La trisomía que origina el SD puede ser total o parcial. En el 95 % de los casos el SD se debe a una trisomía total, libre o regular del cromosoma 21 y en el resto se describen aberraciones cromosómicas estructurales (translocaciones robertsonianas entre cromosomas acrocéntricos de los grupos D o G, isocromosomas del brazo largo de HSA21, trisomía parcial de la región 21q22.3 y los mosaicismos cromosómicos.^(15,16)

El término HLP (Código ICD-10: Q35-Q37)⁽⁴⁾ se refiere a la presencia de una fisura en el labio y/o paladar que se manifiesta por una separación incompleta entre la cavidad oral y nasal, que constituyen los DC craneofaciales más frecuentes. Se clasifican en labio leporino (LL) con o sin paladar hendido (PH) y el PH aislado.^(10,17,18)

La GS (Código ICD-10: Q793)⁽⁴⁾ se define como una herniación visceral a través de un defecto al lado derecho de la pared abdominal, con un cordón umbilical intacto y no cubierto por membranas. A comienzos de la década del 2000 se introdujo la clasificación de GS simple y compleja.^(10,19,20)

El objetivo del presente estudio fue caracterizar desde la perspectiva clínica-epidemiológica los DC folato-sensibles.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte o transversal en la provincia de Villa Clara en el período comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2018.

El universo estuvo constituido por los 46 473 nacimientos ocurridos en dicho período. De ellos 45 692 nacidos vivos (NV), 425 nacidos muertos (NM) y 356 interrupciones electivas del embarazo (IEE) registrados en el Centro Provincial de Genética y en los Departamentos de estadísticas del Hospital Ginecobstétrico Universitario Mariana Grajales y de la Dirección Provincial de Salud de Villa Clara. La población de estudio fueron los 267 productos de gestaciones registrados en la base de datos de los Registros Cubanos de DC (RECUMAC y RECUPREMAC) del Centro Provincial de Genética de Villa Clara. De ellos 108 NV, 154 IEE y cinco NM con alguno de los siguientes tipos de DC folato-sensibles: 80 CC conotruncales, 59 DTN, 36 HLP, 31 GS y 61 SD.

Se consideraron los siguientes fenotipos clínicos en los diferentes tipos de DC folato-sensibles:

Fenotipos clínicos de CC conotruncales:

- Cardiopatía congénita conotruncal: Se definió como la presencia de alguno de los siguientes DC cardiacos: tronco arterioso, interrupción del arco aórtico, d-transposición de grandes arterias, doble salida del ventrículo derecho, defectos septales conoventriculares, Tetralogía de Fallot y la atresia pulmonar o combinaciones de ellas.⁽¹²⁾

Fenotipos clínicos de DTN:

- Anencefalia. Se definió como la ausencia congénita parcial o total de la calota craneana.
- Espina bífida abierta. Defecto que afecta piel, tejidos blandos y arcos vertebrales subyacentes. Se incluyeron los casos con meningocele, mielomeningocele, lipomeningocele y raquisquisis.
- Encefalocele: Se definió como el defecto óseo congénito del cráneo con herniación de la masa intracraneal a través del defecto. Se incluyeron todos los casos con independencia de la localización anatómica (frontoetmoidal, nasoetmoidal, nasofrontal, nasoorbital u occipital).⁽¹⁰⁾

Fenotipos clínicos de HLP:

- Labio fisurado o labio leporino. Se definió como la hendidura del labio superior que puede extenderse a la porción alveolar del maxilar y estar acompañado o no de paladar hendido.
- Paladar hendido. Se definió como la hendidura del paladar que puede extenderse por las regiones blanda y dura del paladar y acompañarse o no de fisura labial.⁽¹⁷⁾

Fenotipos clínicos de la GS:

- GS simple. Se definió como el DC aislado de la pared abdominal con extrusión intestinal a través de un defecto paraumbilical, no recubierto por membrana.⁽¹⁰⁾
- GS complejo. Se definió aquellos casos con GS en los que coexistieron alteraciones intestinales, como necrosis, atresia, perforación o vólvulos, identificadas en el examen físico o estudio anatómico patológico.⁽¹⁹⁾

Fenotipos clínicos del SD:

- SD sin CC asociadas. Se definió como los casos con trisomía libre del cromosoma 21 no asociados a DC cardiovasculares.
- SD con CC asociadas. Se definió aquellos casos con SD en los que se diagnosticó pre o postnatalmente una CC, con independencia de su tipo anatómico.⁽²¹⁾

Para la caracterización clínica y epidemiológica de los DC se determinó el tipo específico del fenotipo clínico para cada DC folato-sensible y se realizó el cálculo de las tasas de prevalencia según el destino del producto entre NV y en NM, así como la tasa de prevalencia ajustada (PA) para cada fenotipo clínico. Todas las tasas de prevalencia fueron calculadas en base a 1000 nacimientos. Para los casos con IEE se determinó el porcentaje para cada fenotipo clínico, respecto al total de casos con los diferentes tipos de DC folato-sensibles.

La tasa de PA se calculó de acuerdo al universo de casos, determinando la proporción en la cual aparecieron los diferentes fenotipos clínicos en los productos de la gestación NV o NM con DC folato-sensibles, así como las IEE de causa genética, respecto al total de nacidos (vivos y muertos); como muestra la siguiente fórmula:

$$PA = \frac{NV \text{ con } DC + NM \text{ con } DC + IEE}{Total \text{ de } NV + NM} \times 1000 \text{ nacimientos}$$

La investigación fue llevada a cabo en correspondencia con las regulaciones establecidas en las declaraciones de Helsinki.⁽²²⁾ Todas las madres incluidas en el estudio expresaron su consentimiento para participar en la investigación.

Resultados

La mayor frecuencia absoluta de CC conotruncales se presentó en las IEE con 40 casos, seguida de los NV con 37 (tasa de prevalencia de 0,81 por 1000 NV) y en los NM con tres casos y tasa de prevalencia de 9,41 por 1000. Los defectos septales conoventriculares y la tetralogía de Fallot fueron los fenotipos clínicos que presentaron las mayores frecuencias dentro del grupo de las CCCT, con tasas de PA de 0,50 y 0,48 por 1000 nacimientos, respectivamente (tabla 1).

Tabla 1 - Frecuencia y prevalencia de los diferentes fenotipos clínicos de las cardiopatías congénitas conotruncuales según condición al nacer

Fenotipo CC conotruncuales	NV	Tasa Prev	NM	Tasa Prev	IEE	%	Total	%	PA
Tetralogía de Fallot	4	0,09	1	2,35	17	21,25	22	27,50	0,48
Transposición de grandes vasos	2	0,04	1	2,35	6	7,50	9	11,25	0,20
Tronco arterioso común	0	0,00	0	0,00	1	1,25	1	1,25	0,02
Defectos septales conotruncuales	20	0,44	0	0,00	3	3,75	23	28,75	0,50
Atresia pulmonar	4	0,09	1	2,35	4	5,00	9	11,25	0,20
Doble salida ventrículo derecho	0	0,00	0	0,00	1	1,25	1	1,25	0,02
Combinaciones de dos o más	7	0,15	0	0,00	8	10,00	15	18,75	0,33
Total	37	0,81	3	9,41	40	50,00	80	100,0	1,73

Fuentes: RECUMAC, RECUPREMAC y base de datos de la investigación. CC: Cardiopatías congénitas; NV: nacidos vivos; NM: Nacidos muertos; IEE: Interrupción electiva del embarazo; PA: Prevalencia ajustada.

La espina bífida (EB) fue el fenotipo clínico más frecuente entre los DTN, con una tasa de PA de 0,63 por 1000 nacimientos. En el 81,4 % de los casos (48/59) con DTN la pareja solicitó la interrupción del embarazo, mientras que 10 casos se diagnosticaron entre los NV (prevalencia de 0,22 por 1000 NV) y prevalencia de 2,35 por 1000 en NM (tabla 2).

Tabla 2 - Frecuencia y prevalencia de los diferentes fenotipos clínicos de los defectos del tubo neural según condición al nacer

Fenotipo DTN	NV	Tasa Prev	NM	Tasa Prev	IEE	%	Total	%	PA
Anencefalia	0	0,00	0	0,00	25	42,37	25	42,37	0,54
Espina bífida	10	0,22	1	2,35	18	30,51	29	49,15	0,63
Encefalocele	0	0,00	0	0,00	5	8,47	5	8,47	0,11
Total	10	0,22	1	2,35	48	81,36	59	100,0	1,28

Fuentes: RECUMAC, RECUPREMAC y base de datos de la investigación. DTN: Defectos del tubo neural; NV: nacidos vivos; NM: Nacidos muertos; IEE: Interrupción electiva del embarazo; PA: Prevalencia ajustada.

El fenotipo clínico más frecuente entre las HLP fue el labio leporino con paladar hendido (LL con PH) (44,4 %) y tasa de PA de 0,35 por 1000 nacimientos (tabla 3).

Tabla 3 - Frecuencia y prevalencia de los diferentes fenotipos clínicos de las hendiduras labiopalatinas según condición al nacer

Fenotipo HLP	NV	Tasa Prev	NM	Tasa Prev	IEE	%	Total	%	PA
LL con PH	12	0,26	0	0,00	4	11,11	16	44,44	0,35
LL sin PH	10	0,22	0	0,00	2	5,56	12	33,33	0,26
PH	8	0,18	0	0,00	0	0,00	8	22,22	0,17
Total	30	0,66	0	0,00	6	16,67	36	100,0	0,78

Fuentes: RECUMAC, RECUPREMAC y base de datos de la investigación. HLP: Hendiduras labiopalatinas; NV: nacidos vivos; NM: Nacidos muertos; IEE: Interrupción electiva del embarazo; PA: Prevalencia ajustada.

Entre los casos con GS, el fenotipo clínico más frecuente fue el simple con 93,55 %. El fenotipo complejo se observó en dos casos (6,45 %), de los cuales uno fue entre los NM y el otro entre las IEE. Del total de los casos con GS, el 94 % (29/31) fueron IEE y solamente un caso entre los NV y otro entre los NM, respectivamente (tabla 4).

Tabla 4 - Frecuencia y prevalencia de los fenotipos clínicos de los casos con gastroquisis según condición al nacer

Fenotipo GS	NV	Tasa Prev	NM	Tasa Prev	IEE	%	Total	%	PA
Simple	1	0,02	0	0,00	28	90,32	29	93,55	0,63
Complejo	0	0,00	1	2,35	1	3,23	2	6,45	0,04
Total	1	0,02	1	2,35	29	93,55	31	100,00	0,67

Fuentes: RECUMAC, RECUPREMAC y base de datos de la investigación. GS: Gastroquisis; NV: nacidos vivos; NM: Nacidos muertos; IEE: Interrupción electiva del embarazo; PA: Prevalencia ajustada.

El fenotipo clínico más frecuente en los casos con SD, acorde a la clasificación utilizada, fue el de SD sin CC. La presencia de CC se observó en el 21,31 % de los casos (13/61). No hubo mortinatos entre los casos con SD, mientras que la (31/61) respecto a 49,18 % (30/61)] (tabla 5).

Tabla 5 - Frecuencia y prevalencia de los fenotipos clínicos de los casos con síndrome de Down según condición al nacer

Fenotipo SD	NV	Tasa Prev	NM	Tasa Prev	IEE	%	Total	%	PA
Sin CC	27	0,59	0	0,00	21	34,43	48	93,55	0,63
Con CC	3	0,07	0	0,00	10	16,39	13	6,45	0,04
Total	30	0,66	0	0,00	31	50,82	61	100,00	0,67

Fuentes: RECUMAC, RECUPREMAC y base de datos de la investigación. SD: Síndrome de Down; NV: nacidos vivos;

NM: Nacidos muertos; IEE: Interrupción electivas del embarazo; PA: Prevalencia ajustada.

Discusión

El hecho de que la tetralogía de Fallot (TF), junto a los defectos septales conoventriculares mal alineados fueran los fenotipos clínicos más frecuentes entre los casos con CC conotruncales, ambos con una frecuencia muy similar, coincide con lo descrito en la literatura científica, donde se plantea que la TF representa entre 3,5 y 8 % de las CC, y afecta alrededor de uno cada 2400 a 3600 NV.^(8,23) Otros autores ratifican a la TF como la más frecuente entre las CC cianóticas, y le atribuyen una frecuencia aún mayor, al considerarlas responsable de entre 5 y 10 % de todos los DC cardíacos.⁽²⁴⁾

La tasa de prevalencia entre NV observada en el presente estudio resultó inferior a la tasa de CC descrita por Liu⁽²⁵⁾ en un metaanálisis que incluyó 260 artículos publicados entre los años 1970 y 2017 (9,4 por 1000 NV), lo que a consideración de este autor tiene dos razones fundamentales, la primera, que en el presente estudio solamente se incluyeron los casos con CC del tronco-cono cardíaco, y la frecuencia de las CC muestra una gran variabilidad en dependencia del fenotipo clínico, así por ejemplo, la frecuencia de los defectos septales ventriculares (uno en 242 NV) supera en más de 10 veces a la frecuencia de la TF (uno en 2497 NV)⁽²⁶⁾ y la otra posible explicación está en el hecho de que en nuestro medio se interrumpió el 44 % (35/80) de las CC diagnosticadas en la etapa prenatal. La mayoría de las investigaciones se limitan a determinar la frecuencia de CC entre NV.^(25,26) Sin embargo, al incluir tanto a los NV como a los NM y las IEE las tasas de prevalencia son mayores.

Los DTN son defectos estructurales del sistema nervioso central que afectan el cerebro o la columna vertebral del embrión en desarrollo. Como promedio se presentan en una cada 1000 gestaciones, aunque su frecuencia resulta aún mayor entre los productos abortados.⁽²⁷⁾ Los tipos más comunes de DTN son la espina bífida (EB) y la anencefalia.^(10,28)

La EB fue el fenotipo clínico más frecuente observado entre los casos en el presente estudio, seguido de la anencefalia y del encefalocele, sin embargo, en la región del noroeste de Nigeria la EB tuvo una frecuencia 1,5 veces superior (72,70 %), mientras que la anencefalia y el encefalocele tuvieron en la provincia de Villa Clara el doble de la frecuencia descrita en el referido estudio en Nigeria (22,40 % y 4,60 %, respectivamente).⁽²⁹⁾ También en la región de Batna, en Argelia, la EB fue el DTN más frecuente (66,66 %); seguido por la anencefalia (19,50 %) y el encefalocele (5,50 %).⁽⁹⁾

En el período estudiado se identificó en la provincia de Villa Clara una proporción de espina bífida-anencefalia de 1,16:1 lo que difiere con *Gashaw*⁽³⁰⁾ quien observó una mayor frecuencia de anencefalia (54,3 % de los casos) con una proporción anencefalia-espina bífida de 1,42 a 1 y una incidencia de 3,3 por 1000 embarazos, en la región etíope de Amhara.

La tasa de prevalencia de anencefalia identificada en el presente estudio resultó similar a la observada en un estudio de cohorte realizado en Marruecos (0,50 por 1000 nacimientos),⁽¹¹⁾ e inferior a las constatadas en poblaciones asiáticas de la India (1,04 por 1000 nacimientos) y en la región iraní de Gorgan (1,31 por 1000 nacimientos).^(31,32) Mientras, otros investigadores informan prevalencias aún mayores,^(33,34) aunque, el autor considera que esté en relación al hecho de que se trata de estudios de base hospitalaria.

Las HLP son el DC craneofacial más frecuente.^(7,10) En los EE. UU. los DC más frecuentes a nivel nacional son el SD y el LL con o sin PH, seguido de las CC.⁽³⁵⁾

El fenotipo clínico más frecuente en los casos estudiados fue el LL con PH con una frecuencia que duplica a la de las fisuras del paladar, resultado coincidente con diferentes estudios nacionales e internacionales donde el PH representa entre un tercio y la mitad de los casos con HLP.^(36,37,38)

Una posible explicación para esta diferencia es que las fisuras del paladar se acompañan con mucha frecuencia de fisuras labiales, además de que el PH es menos evidente al examen físico externo, por lo que la prevalencia de PH no sindrómico puede resultar infra estimada en estudios basados en la inspección inicial del neonato.^(10,17) Esto resulta poco probable en el presente estudio, porque los RN fueron evaluados antes del egreso en el servicio de Neonatología y luego reexaminados al mes y a los tres meses de vida en los servicios municipales de genética comunitaria, además de que todas las IEE se realizaron en el Hospital Ginecobstétrico Provincial, donde se les realiza estudio morfológico en el servicio de Anatomía Patológica.

Existen variaciones en las cifras de incidencia de GS, las que oscilan entre tres y 4,5 casos por 10 000 NV. La supervivencia en este DC varía de 40 a 80 % en países subdesarrollados, sin embargo, experimenta una morbilidad significativa que está determinada en gran medida por la gravedad de la lesión intestinal presente al nacer.^(19,20)

Los dos casos en que se identificó el fenotipo de GS compleja en el presente estudio, uno fue entre los NM y otro entre las IEE. El fenotipo clínico de GS compleja, que representa un tercio de los casos, se asocia a una mayor mortalidad, pues las alteraciones gastrointestinales pueden contribuir al síndrome de intestino corto y falla intestinal.^(19,20,39)

Excepto en un caso, en todos los fetos con GS se realizó el diagnóstico prenatal y en la totalidad de estos casos la pareja solicitó la no continuación del embarazo. Los fetos afectados por GS presentan riesgo de complicaciones, tales como la restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino e incluso la muerte fetal.⁽⁴⁰⁾ Mientras que en los países con altos ingresos la mortalidad postquirúrgica en los DPA es menor del 5 %. En Cuba, al igual que en el resto de los países de bajos y medianos ingresos, la mortalidad para estos DC es de 30 % a un 100 %.^(19,40)

En Jamaica la frecuencia de muertes por GS es de un 79 %, mientras que, en Uganda la frecuencia de muertes por GS alcanza el 98 % de los casos.^(41,42) La GS y los defectos de la pared anterior (DPA) en general, constituyen DC con una significativa morbilidad, mortalidad y prolongada hospitalización, por lo que

muchos padres optan por la IEE debido a la ansiedad e incertidumbre cuando son asesorados, respecto a la posibilidad de complicaciones y de otros DC asociados.^(19,20) Chen⁽⁴³⁾ plantea que la elevada tasa de IEE asociada al DPN de la GS y del resto de los DPA, influyen en las tasas de prevalencia al nacer de estos DC.

El SD es la aneuploidía más frecuente en humanos. La prevalencia global de esta aberración cromosómica es aproximadamente 1:700 NV, la cual varía entre 1/600 y 2/1000 NV de acuerdo con las características de la población, distribución según edad materna y tasas de fecundidad específicas por edad materna, la posibilidad de realizar DPN y de IEE, así como las características propias de los sistemas de vigilancia.^(15,16,44)

La identificación en nuestra serie de casos con SD que incluyen en su fenotipo clínico la presencia de CC resulta inferior a la descrita por otros investigadores en las que oscila entre el 40 % y el 60 % de los casos.⁽⁴⁵⁾

Herrera Martínez⁽²¹⁾ constató la presencia de CC en el 81,8 % de los fallecidos en Villa Clara entre los 173 casos con SD identificados en la provincia de Villa Clara entre los años 1986 y 2000 y en el 35,2 % de los casos con SD que tuvieron una supervivencia de dos años o más de edad.

El hecho de que en el presente estudio la frecuencia de casos con SD resultó discretamente superior entre las IEE que, entre los NV, coincide con lo descrito en la literatura científica, en la cual se refleja que entre los años 2013 y 2018 se interrumpieron globalmente más de la mitad de los casos con DPN de SD (50,82 %). El promedio de IEE en Europa fue del 54 %, aunque con variaciones significativas entre los diferentes países, con valores del 20 % en Portugal y Países Bajos, 42 % en Dinamarca, 50 % en Alemania. En Francia los valores oscilaron entre el 68 % y el 77 %, mientras que el mayor porcentaje (83 %) de IEE se constató en España. Por otro lado, en EE. UU. se interrumpe el 33 % de los casos con SD.⁽⁴⁶⁾

Los DC folato-sensibles tienen una gran expresividad variable, con una amplia gradación en su severidad clínica, que va desde fenotipos menos severos a otros de gran gravedad y mortalidad.

Referencias bibliográficas

1. OMS. Anomalías congénitas. Mediacentre 370. 2020 [acceso 23/10/2022]. p. 1-5. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/
2. Khoraka M, Mitchell L, Wallingford J. An opportunity to address the genetic causes of birth defects. *Pediatr Res*. 2018 [acceso 23/10/2022];81(2):282-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842798/>
3. Taboada LN, Lardoeyt FR. Validación de un cuestionario sobre factores de riesgo para defectos congénitos. *Rev Cuba Investig Biomédicas*. 2019 [acceso 23/10/2022];38(4):1-18. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v38n4/1561-3011-ibi-38-04-e311.pdf>
4. GHE cause categories and ICD-10 codes. GHE cause categories and ICD-10 codes. 2017 [acceso 23/10/2022]. Disponible en: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html
5. Taboada LN. Papel del ácido fólico, zinc y cobre en la prevención primaria de los defectos congénitos. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2016 [acceso 23/10/2022];35(4). Disponible en: <http://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/167/110>
6. Taboada LN. Factores epigenéticos involucrados en el origen de defectos congénitos relacionados con la deficiencia materna de ácido fólico y otros micronutrientes. *Acta Méd Cent*. 2019 [acceso 23/10/2022];13(3):439-54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2019/mec193q.pdf>
7. Bendahan ZC, Escobar LM, Castellanos JE, González C. Effect of folic acid on animal models, cell cultures, and human oral clefts: a literature review. *Egypt J Med Hum Genet*. 2020 [acceso 23/10/2022];21:62-70. Disponible en: <https://jmhg.springeropen.com/articles/10.1186/s43042-020-00108-x>
8. Taboada N, Herrera M, Algora A, Noche G, Noa M. Conglomerados espaciales temporales de defectos del tubo neural y niveles maternos de alfafetoproteína en Villa Clara (2011-2015). *Rev Cuba Obstet y Ginecol*. 2016 [acceso 23/10/2022];42(4):451-63. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v42n4/gin04416.pdf>

9. Bourouba R, Houcher B, Akar N. Risk factors of neural tube defects: A reality of Batna region in Algeria. *Egypt J Med Hum Genet.* 2018 [acceso 23/10/2022];19(3):225-9. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/478419110.pdf>
10. Taboada LN. Factores genéticos y ambientales en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles en Villa Clara. [Tesis doctoral]. Santa Clara: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara; 2022.
11. Forci K, Bouaiti EA, Alami MH, Alaoui AM, Izgua AT. Incidence of neural tube defects and their risk factors within a cohort of Moroccan newborn infants. *BCM Pediatr* [Internet]. 2021 [acceso 23/10/2022];21:124-34. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02584-5>
12. Taboada N. Avances en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de las cardiopatías congénitas. Parte 2 y última: Cardiopatías congénitas. *CorSalud.* 2019 [acceso 23/10/2022];11(4):307-16. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702019000400307
13. Sahin D, Mermer S. Array comparative genomic hybridisation results of non-syndromic children with the conotruncal heart anomaly. *Cardiol Young.* 2022 [acceso 23/10/2022];20:1-6. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/abs/array-comparative-genomic-hybridisation-results-of-nonsyndromic-children-with-the-conotruncal-heart-anomaly/DDCB0AF8D00C4FA22BEFCDC2512E1F14>
14. Lu F, Xue P, Wang J, Yu B, Liu J. Estimating the frequency of causal genetic variants in foetuses with congenital heart defects: a Chinese cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 [acceso 23/10/2022];17(2):167-80. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-02167-8>
15. Ferrero M, Alonso F, Cendán I, Roca J. Tendencias del síndrome de Down en Cuba, su relación con edad materna y tasa de fecundidad. *Rev Cubana Pediatr.* 1998 [acceso 23/10/2022];70(3):14-17. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v70n3/ped02398.pdf>

16. Söylemez F. Phenotypes associated with Down syndrome and causative genes. Intech Open. 2022 [acceso 23/10/2022];1-12. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/75423>
17. Taboada N, Herrera M, Hernández G, Ledesma G. Spatiotemporal distribution of non-syndromic orofacial clefts in Villa Clara Province, Cuba, 2013 – 2018. MEDICC Rev. 2021 [acceso 23/10/2022];23(2):2013-8. Disponible en: <https://mediccreview.org/spatiotemporal-distribution-non-syndromic-orofacial-clefts-cuba/>
18. Balbis C, Cabrera C. La fisura labiopalatina no es inevitable. MEDISUR. 2017 [acceso 23/10/2022];16(1):1-3. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/download/304/2485>
19. Taboada N, Algora A, Herrera M, De la Torre M, Piedra O, Anoceto E. Prevalence and associated anomalies in Gastroschisis and Omphalocele cases in Villa Clara, Cuba: A 30-Year Series from 1990 to 2019. Biomed J Sci Tech Res. 2021 [acceso 23/10/2022];36(3):28543-51. Disponible en: <https://ideas.repec.org/a/abf/journal/v36y2021i3p28543-28551.html>
20. Taboada N, Algora A, Noche G, Herrera M, González L, Anoceto E. Prenatal Diagnosis of Congenital Anterior Abdominal Wall Defects in Villa Clara, Cuba, 1994 - 2019: A Retrospective Analysis. EC Gynaecol. 2019 [acceso 23/10/2022];10(6):8-18. Disponible en: <https://ECGY-10-00614.pdf>
21. Herrera M. Genética y epidemiología del Síndrome de Down en Villa Clara. [Tesis doctoral] Santa Clara: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara; 2004.
22. Halonen JI, Erhola M, Furman E, Haahtela T, Jousilahti P, Barouki R, *et al.* The Helsinki Declaration 2020: Europe that protects. The Lancet Planetary Health. 2020) [acceso 23/10/2022];4(11):503-5. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196\(20\)30242-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196(20)30242-4/fulltext)
23. Diaz-Frias J, Guillaume M. Tetralogy of Fallot. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. p. 234. [acceso 23/10/2022]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk513288>

24. Valentín RA, Vidal TLA, Perdomo A. Caracterización de las cardiopatías congénitas en la provincia de Matanzas. Estudio de trece años. Rev Med Electr. 2018 [acceso 23/10/2022];40(5):40-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84002>
25. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black G, Choy M, Li N, *et al.* Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. Int J Epidemiol. 2019 [acceso 23/10/2022];48:455-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469300/>
26. North Caroline State Center for Health Statistics. 2021 [acceso 23/10/2022]. Disponible en: <https://schs.dph.ncdhhs.gov/data/bd/frequency.htm>
27. Huang Y, Ren A, Wang L, Jin L, Lin S, Li Z, *et al.* Casp8 hypomethylation and neural tube defects in association with polycyclic aromatic hydrocarbon exposure. Clin Epigenet. 2019 [citado 23/10/2022];11:1-12. Disponible en: <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-019-0673-6>
28. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante G, Finnell RH. Overview on Neural tube defects: from development to physical characteristics. Birth Defects Res. 2020 [acceso 23/10/2022];111(19):1455-67. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/bdr2.1380>
29. Mutambo P, Siapiila P. The frequency and distribution of neural tube defects (NTDs) at Arthur Davison Children Hospital (ADCH), Ndola Zambia. Int J Neurol Phys Ther. 2021 [acceso 23/10/2022];7(2):20-9. Disponible en: <https://ijnpt.20210702.12>
30. Gashaw A, Shine S, Yimer O, Wodaje M. Risk factors associated to neural tube defects among mothers who gave birth in North Shoa Zone Hospitals, Amhara Region, Ethiopia - 2020: Case control study. PLoS One. 2021 [acceso 23/10/2022];16(4):1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8075213/>
31. Shilpa K, Ranganath P. Frequency of anencephaly and its associated anomalies. Int J Anat Res. 2018 [acceso 23/10/2022];6(2-3):5294-300. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sea-198229>

32. Golalipour M, Najafi L, Keshtkar A. Prevalence of anencephaly in Gorgan, northern Iran. *Arch Iran Med*. 2010 [acceso 23/10/2022];13(1):34-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039767/>
33. Akhtar M, Qaiser Q, Latif A. Antenatal diagnosis of anencephaly to determine the prevalence and its correlation with folic acid deficiency by using peripheral blood picture in District Poonch, Azad Kashmir. *Methods*. 2016 [acceso 23/10/2022];10(2):1-3. Disponible en: <https://pjmhonline.com>
34. Gedefaw A, Teklu S, Tadesse BT. Magnitude of Neural Tube Defects and Associated Risk Factors at Three Teaching Hospitals in Addis Ababa , Ethiopia. *Biomed Res Hindawi*. 2018 [acceso 23/10/2022];1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713643/>
35. Mai C, Isenburg J, Canfield M, Meyer R, Correa A, Alverson C, *et al*. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res*. 2020 [acceso 23/10/2022];111(18):1420-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdr2.1589>
36. Fan D, Wu S, Liu L, Xia Q, Tian G, Wang W. Prevalence of non-syndromic orofacial clefts: based on 15,094,978 Chines perinatal infants. *Oncotarget*. 2018 [acceso 23/10/2022];9(17):13981-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5862631/>
37. Herrera M. Cohorte de malformaciones congénitas y discapacidad cognitiva en la atención genética comunitaria en Villa Clara. XL Premio Anual de la Salud; 2015.
38. Kadir A, Mossey PA, Blencowe H, Moorthie S, Lawn J, Mastroiacovo P, *et al*. Systematic Review and Meta-Analysis of the Birth Prevalence of Orofacial Clefts in Low- and Middle-Income Countries. *Cleft Pal Craniofacial J*. 2017 [acceso 23/10/2022];54(5):571-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440051/>
39. Marín R. Evolución a 10 años de la gastrosquisis en un hospital de tercer nivel. [Tesis] México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2021.
40. Safrida E, Anggraini A, Wibowo T, Wandita S, Haksari E. Discharge outcomes of liveborn infants with omphalocele (Isolated Vs non-isolated). *Mal J Med Heal Sicences*. 2020 [acceso 23/10/2022];16(Supp 3):37-42. Disponible en:

https://medic.upm.edu.my/upload/dokumen/2020060211583409_MJMHS_0325.pdf

41. Marshall N, Fearon K, Gill M, DeSouza C, Fearon I. Mortality-related factors in gastroschisis – a Jamaican perspective. J Pediatr Surg. 2020 [acceso 23/10/2022];52(4):530-3. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022346816305061>

42. Wesonga A, Fitzgerald T, Kabuye R, Kirunda S, Langer M, Al E. Gastroschisis in Uganda: opportunities for improved survival. J Pediatr Surg. 2016 [acceso 23/10/2022];51(11):1772-7. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022346816301932>

43. Chen M, Chen J, Chen Y, Tsai Y, Lee C, Low and decreased prevalence of congenital abdominal wall defect in Taiwan. J Pediatr Surg. 2019 [acceso 23/10/2022];54(9):1958-64. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022346818307863>

44. Alebel A, Alemu A. Magnitude and Associated Factors of Neural Tube Defects in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Glob Pediatr Heal. 2020 [acceso 23/10/2022];7:1-14. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32743026/>

45. Susan UA, Chiemerie O. Prevalence and pattern of congenital heart disease among children with Down syndrome seen in a Federal Medical Centre in the Niger Delta Region, Nigeria. Cardiol Cardiovasc Med. 2022 [acceso 23/10/2022];7:30-5. Disponible en:

<https://www.cardiologyjournal.com/articles/jccm-aid1129.pdf>

46. European average for having recourse to abortion whenever Down's Syndrome is detected. 2021 [acceso 23/10/2022]. Disponible en:

<https://www.alliancevita.org/en/2021/05/selective-abortion-for-downs-syndrome-above-average-rate-in-france/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Manuela Herrera Martínez.

Análisis formal: Noel Taboada Lugo.

Investigación: Manuela Herrera Martínez.

Procesamiento estadístico: Noel Taboada Lugo.

Redacción del borrador original: Noel Taboada Lugo.

Redacción, revisión y edición: Manuela Herrera Martínez.