

ENFERMEDADES GRAVES CON DIAGNÓSTICO PRENATAL

SEVERE DISEASES WITH PRENATAL DIAGNOSIS

Carmen María Samaniego Fernández.

Ramón Cancho Candela

Fernando Centeno Malfaz

Servicio de Pediatría, Hospital Río Hortega, Valladolid.

Resumen

El objetivo de este artículo es presentar la información publicada hasta el momento sobre la supervivencia, las secuelas y la calidad de vida de las enfermedades mencionadas por la declaración de la Comisión de Bioética de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) como extremadamente graves e incurables, subsidiarias de interrupción voluntaria del embarazo más allá de las veintidós semanas de edad gestacional, según lo contemplado por la Ley Orgánica 2/2010 de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo.

Los profesionales sanitarios deben conocer los aspectos médicos, los avances terapéuticos y el pronóstico de dichas enfermedades, siendo un deber ético transmitir dicha información a los progenitores.

Palabras clave: Diagnóstico prenatal, enfermedades extremadamente graves e incurables, interrupción voluntaria del embarazo.

Abstract

The aim of this article is to present the published information until this moment about the survival, long term effects and quality of life of the diseases named by the Bioethics Committee of the Spanish Society of Gynaecologist and Obstetricians (SEGO) as extremely severe and untreatable diseases, subsidiary of a Voluntary Termination of Pregnancy after the 22 weeks of gestational age, according to the Organic Law 2/2010 of Sexual and Reproductive Health and Voluntary Termination of Pregnancy.

Health professionals must know the medical aspects, the therapeutics advances

and the outcomes of these diseases, and it is a high standard of professional ethics to transmit this information to the progenitors.

Key words: Prenatal diagnosis, extremely severe and untreatable diseases, voluntary termination of pregnancy.

1. Introducción

Los avances ocurridos en los últimos años en medicina neonatal han determinado una mejora importante en el pronóstico de enfermedades que hasta hace poco tiempo no tenían ninguna posibilidad de supervivencia. El empleo de la tecnología permite, a veces, prolongar la vida del paciente durante un período de tiempo variable, pero en ocasiones lo que realmente se prolonga es el propio proceso de morir, o se consigue que el paciente sobreviva con una grave afectación neurológica u otro tipo de secuelas que comprometen seriamente su calidad de vida, con un coste muy elevado en términos de sufrimiento para el paciente, emocional para su familia y para el personal que le atiende, y de recursos para la sociedad. Por todo ello, en el día a día de las unidades de cuidados intensivos neonatales, en determinadas situaciones se plantean serias dudas sobre el posible beneficio de iniciar o continuar tratamiento intensivo o medidas de soporte vital, pues en muchos casos no todo lo que es posible desde el punto de vista técnico, es adecuado a los intereses del paciente^{1,2}.

Al mismo tiempo se ha generado un debate creciente sobre lo apropiado del progreso de la gestación frente a la interrupción voluntaria del embarazo tras el diagnóstico prenatal de algunas

patologías. En este contexto, la Ley Orgánica 2/2010 de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo en su artículo 15 establece la interrupción voluntaria del embarazo por causas médicas más allá de las 22 semanas de edad gestacional «cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida y así conste en un dictamen emitido con anterioridad por un médico o médica especialista, distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico».

La declaración de la Comisión de Bioética de la SEGO sobre la mencionada ley define a las enfermedades extremadamente graves e incurables como «aquellas situaciones con una alta probabilidad de mortalidad durante el período fetal o tras el nacimiento y/o que previsiblemente se asocien con un tiempo de supervivencia corto y/o con un desarrollo neurológico profundamente deficiente y/o con una probabilidad de dependencia extrema y persistente para el desarrollo de su vida postnatal», y de forma ilustrativa menciona ciertas malformaciones cardíacas, malformaciones del sistema nervioso central, y otras patologías graves de diagnóstico prenatal como enfermedades

pertenecientes a este grupo.

Los profesionales sanitarios que atienden a la madre gestante deben conocer los aspectos médicos, los avances terapéuticos y el pronóstico de dichas enfermedades, a fin de ofrecer a los progenitores una información sólida acerca de la patología diagnosticada, así como la posibilidad de supervivencia y la calidad de vida del hijo esperado. Con esta finalidad se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en las bases de datos de PubMed, UpToDate y Cochrane, presentando a continuación la información publicada a cerca de la supervivencia, las secuelas a largo plazo y la calidad de vida de las denominadas enfermedades extremadamente graves e incurables. Esta información se estructura en tres apartados: malformaciones cardíacas, malformaciones del sistema nervioso central, y otras patologías graves de diagnóstico prenatal.

2. Malformaciones cardíacas

Las malformaciones cardíacas suponen en conjunto el defecto congénito más frecuente, con una incidencia global de 3-10/1000 RN vivos³⁻⁵. Existe un amplio espectro de malformaciones cardíacas, con grandes diferencias en su pronóstico, considerando la existencia de potencial morbimortalidad en el 15% de las cardiopatías.

En los últimos años se han desarrollado grandes avances en el manejo médico-quirúrgico de las cardiopatías complejas, consiguiendo una gran disminución de su mortalidad. Sin embargo, el aumento de la supervivencia lleva consigo un aumento de la morbilidad, principalmente

en el área física —discapacidad—, en el neurodesarrollo —retraso psicomotor y retraso mental—, y en el área psicosocial —trastornos de la conducta y de la personalidad—. En el momento actual es muy amplia la información publicada a cerca de los resultados de supervivencia, siendo menos conocida la información relacionada con las secuelas y la morbilidad, a pesar del gran impacto que tienen ambas en la calidad de vida de estos pacientes y de sus cuidadores.

En la valoración de los estudios de supervivencia es necesario tener en cuenta la discrepancia entre los resultados de los estudios con recogida de datos tras el diagnóstico prenatal, y los estudios con recogida de datos tras la cirugía, por la posible sobre-valoración de la supervivencia en los resultados de series quirúrgicas. Esta sobre-valoración de la supervivencia es debida por un lado a la denominada «mortalidad oculta», relacionada con los casos fallecidos en algún momento previo a la cirugía, sea intraútero o en período neonatal, y por otro lado a la propia selección de los pacientes candidatos a cirugía. Existe también gran discrepancia entre los resultados de supervivencia publicados por distintos centros. Por tanto, la información ofrecida a los progenitores debe tener en cuenta los resultados de los estudios con recogida de datos tras el diagnóstico prenatal, y también los resultados de las series quirúrgicas, y en la medida de lo posible debe ser dada en consonancia con los resultados de supervivencia del propio centro de diagnóstico/ tratamiento.

La información publicada a cerca de

la calidad de vida es más escasa. Con frecuencia, la percepción del personal sanitario a cerca de la calidad de vida de sus pacientes, difiere de la percibida por los propios pacientes y sus padres o cuidadores. La limitación al ejercicio físico es el factor más comúnmente identificado como factor limitante de la calidad de vida⁶.

Otro dato a tener en cuenta en la valoración de la supervivencia y el pronóstico de las malformaciones cardíacas es la frecuente asociación con otras malformaciones y/o la presencia de cromosomopatías. Ambas situaciones ensombrecen el pronóstico, pudiendo incluso constituir en sí mismas una indicación para la interrupción voluntaria del embarazo, al ser consideradas como situaciones incompatibles con la vida, como ocurre con las aneuploidías de los cromosomas 9, 13 y 18.

A continuación se expone la información a cerca de la supervivencia y secuelas de las malformaciones cardíacas mencionadas por la Declaración de la SEGO.

2.1. Formas graves de anomalía de Ebstein

La anomalía de Ebstein engloba un amplio espectro de anomalías caracterizado por diferentes grados de desplazamiento de la valva displásica septal y posterior de la tricúspide hacia la cavidad del ventrículo derecho. Parte del ventrículo derecho se introduce en la aurícula derecha atrializándose, con afectación de la función ventricular derecha. Se clasifica en leve, moderada o grave, en función del grado de desplazamiento de la válvula

tricúspide y del grado de dilatación y disfunción del ventrículo derecho.

Sin tratamiento, la mortalidad en el grupo de pacientes con síntomas desde el período neonatal es elevada, próxima al 100%^{7,8}.

El manejo quirúrgico difiere en función de la experiencia de cada centro, y es también diferente según sean las características anatómicas de la cardiopatía.

Supervivencia

Los resultados de la cirugía biventricular son esperanzadores. Recientemente han sido publicados resultados de supervivencia del 78'1%, con una estimación de la supervivencia a los 15 años post-cirugía del 74%, siendo mejores los resultados si no asocia atresia pulmonar. Todos los supervivientes de este estudio están en la clase I o II de la New York Heart Association⁹.

Otros estudios con diferentes procedimientos quirúrgicos presentan resultados con mayor mortalidad¹⁰⁻¹².

2.2. Ventrículo izquierdo hipoplásico

Con este nombre se designa a un grupo de malformaciones caracterizadas por un infradesarrollo notable de todo el lado izquierdo del corazón. El lado derecho del corazón está dilatado e hipertrofiado, y soporta las circulaciones pulmonar y sistémica a través del conducto arterioso permeable. Las anomalías anatómicas específicas comprenden el desarrollo deficiente de la aurícula y el ventrículo izquierdo, la estenosis o la atresia de los

orificios aórtico o mitral, y la hipoplasia notable de la aorta ascendente.

Sin tratamiento, el 95% de los casos fallecen en el primer mes de vida. La cirugía paliativa de ventrículo único es la opción terapéutica de elección, frente a otras opciones como el trasplante cardíaco o el tratamiento médico compasivo. Sin embargo esta opción no está libre de debate y controversias, por quienes defienden el tratamiento médico compasivo, basándose en la tasa de mortalidad todavía significativa, el desconocimiento de la morbilidad a largo plazo, y el sufrimiento del paciente y sus cuidadores derivado de las intervenciones quirúrgicas repetidas.

La cirugía paliativa consta de 3 estadios, típicamente realizados en el período neonatal (primer estadio: cirugía tipo Norwood, Sano, o procedimiento híbrido); entre los 4 y 6 meses de edad (segundo estadio: cirugía de Glenn); y a partir de los 2 o 3 años de edad (tercer estadio: cirugía de Fontan).

En algunos centros especializados existe la opción de realizar una intervención fetal, pero la experiencia aún no es suficiente para extraer conclusiones.

Supervivencia:

Los resultados de supervivencia publicados por series quirúrgicas con política de centralización (20-40 cirugía tipo Norwood/año) difieren en gran medida de los resultados de series prenatales publicados por unidades con menor volumen (2-8 cirugía tipo Norwood/año):

— Supervivencia tras 1º estadio de

cirugía entre 14%- 52%, en estudios de series prenatales¹³⁻¹⁹.

— Supervivencia tras 1º estadio de cirugía próxima al 90%, en estudios de series quirúrgicas²⁰⁻²¹.

La supervivencia tras los 3 estadios de cirugía también difiere en función de la experiencia de cada centro:

— Supervivencia a los 5 años tras cirugía: 65%, y supervivencia a los 10 años tras cirugía: 50%, en estudios de series quirúrgicas con política de centralización²²⁻²⁴.

Morbilidad:

A medida que va aumentando la supervivencia tras el 3º estadio quirúrgico, está empezando a ser más conocida la morbilidad a largo plazo de estos pacientes. Se considera de especial interés la limitación al ejercicio físico y la afectación del neurodesarrollo. Otras complicaciones menos frecuentes son las arritmias auriculares, la predisposición para fenómenos tromboembólicos y la enteropatía pierde-proteínas²⁵.

La limitación al ejercicio físico es un hallazgo constante en los supervivientes del 3º estadio quirúrgico. La mayoría de los casos pueden realizar ejercicio físico, pero el umbral de cansancio es mayor que el de cualquier niño sano con su misma edad, y rara vez son capaces de participar en competiciones de alto nivel²⁶.

Múltiples estudios han recogido la afectación del neurodesarrollo, tanto tras la cirugía paliativa, como tras el trasplante cardíaco. En un estudio retrospectivo, los pacientes con ventrículo

izquierdo hipoplásico (n=22) sometidos a cirugía paliativa comparados con un grupo control tenían menor índice de desarrollo mental (IMD) (89.5 versus 105.5) y menor índice de desarrollo motor (80.7 versus 105.3), con una media de edad de 30.2 meses²⁷. En otro estudio prospectivo de 83 pacientes sometidos a cirugía paliativa, siendo 25 de los casos portadores de alguna anomalía genética, la media del IMD fue 90, siendo el IMD menor de 70 (2 SD por debajo de la población general) en 10 casos. El análisis multivariante mostró la menor edad gestacional, la presencia de alguna anomalía genética, y la necesidad de intubación previa a la cirugía, como factores de riesgo para un menor IMD²⁸.

2.3. Heterotaxia. Isomerismo derecho

Los síndromes de heterotaxia están caracterizados por un desarrollo anómalo de las estructuras del lado derecho o izquierdo. Las anomalías cardíacas definen el síndrome (isomerismo izquierdo o derecho) y su pronóstico, siendo variable la presencia de anomalías de los órganos de la cavidad abdominal (asplenia, poliesplenia, malrotación intestinal, malformación hepatobiliar y malformación genitourinaria) y del pulmón. Las anomalías cardíacas presentes en los síndromes de heterotaxia suelen ser de gran complejidad, especialmente en el caso del isomerismo derecho, lo que le confiere especial peor pronóstico.

Las opciones terapéuticas varían en función de las características de la malformación cardíaca, y de las malformaciones asociadas. En la mayor parte de los casos

de isomerismo derecho la única opción terapéutica es la cirugía paliativa de ventrículo único.

Supervivencia

El isomerismo derecho ha sido considerado como una de las malformaciones cardíacas más graves, con altas tasas de mortalidad y morbilidad tras la cirugía paliativa de Fontan.

La introducción de modificaciones en la cirugía de Fontan en los pacientes con heterotaxia en la última década han dado lugar a un aumento de la supervivencia a los 5 años desde el 30% al 74%²⁹⁻³⁰. La presencia de insuficiencia valvular auriculoventricular y drenaje venoso anómalo pulmonar anómalo total conlleva peor pronóstico.

Morbilidad

No se han detectado diferencias importantes en la morbilidad a largo plazo en comparación con otras cardiopatías congénitas con cirugía tipo Fontan, con similar grado de limitación al ejercicio físico y similar estado funcional. Los pacientes con heterotaxia presentan con mayor frecuencia arritmias de origen auricular y trastornos de la conducción³¹⁻³³.

2.4. Bloqueo auriculoventricular completo asociado a isomerismo izquierdo

Existen pocos datos disponibles a cerca del bloqueo auriculoventricular completo asociado a cardiopatía estructural. Se ha descrito la presencia de mal-

formación cardíaca entre el 53% y 81% de los casos diagnosticados de bloqueoauriculoventricular completo, asociando una tasa de supervivencia neonatal menor del 20%³⁴⁻³⁶.

El isomerismo izquierdo con canal auriculoventricular es la principal malformación cardíaca asociada al bloqueo auriculoventricular completo y está asociada a un peor pronóstico.

3. Malformaciones del sistema nervioso central

La patología malformativa del sistema nervioso central (SNC) en determinadas ocasiones tiene posibilidad de tratamiento quirúrgico, y asociado a ello la posibilidad de mejoría en el pronóstico neurológico. Sin embargo, en la mayor parte de los casos no existen opciones de tratamiento médico ni quirúrgico.

La supervivencia de la patología malformativa del sistema nervioso central no está bien definida en la bibliografía actual, exceptuando la supervivencia de las patologías con tratamiento quirúrgico. En cuanto a la morbilidad y las secuelas, el grado de presentación es variable, pero existiendo en todas ellas una alta probabilidad de presentar retraso mental, trastorno convulsivo de difícil control y parálisis cerebral.

La declaración de la Comisión de Bioética de la SEGO propone enfermedades del sistema nervioso central con pronóstico y opciones de tratamiento muy diferentes como enfermedades extremadamente graves e incurables. A continuación se expone la información a

cerca de la supervivencia y el pronóstico neurológico de las malformaciones mencionadas por la Declaración de la SEGO.

3.1. Encefalocele asociado a otras anomalías del SNC

El encefalocele es una malformación congénita perteneciente al grupo de los disrafismos o defectos del tubo neural. Consiste en la herniación de contenido cerebral cubierto por meninges a través de un defecto de la caja del cráneo. Puede contener parte de la corteza cerebral, cerebelo o porciones del tronco del encéfalo. Su localización más habitual es la occipital, siendo también posible la localización frontal o parietal. Su tratamiento es quirúrgico.

Su presentación puede ser aislada, pero con frecuencia está asociado a otras malformaciones del sistema nervioso central, como la agenesia del cuerpo caloso, defectos del cerebelo, e hidrocefalia.

Supervivencia

La supervivencia tras cirugía del encefalocele occipital es menor que la de los encefaloceles de otra localización, con una mortalidad cercana al 30 % tras la cirugía³⁷.

Morbilidad

Los encefaloceles de localización frontal o parietal tienen un pronóstico bastante favorable, con altas probabilidades de un índice de desarrollo mental

normal tras la cirugía³⁸.

El pronóstico de los encefalocelos de localización occipital es variable, con mayor riesgo de problemas visuales, retraso mental y crisis comiciales. Está descrita la presencia de alguna afectación hasta en el 83% de los pacientes, mientras que analizando el grupo de pacientes con menor cantidad de tejido nervioso afectado y menos anomalías asociadas, el 53% de los casos consigue adquirir un desarrollo motor y mental normal³⁹.

Se consideran factores de mal pronóstico la extensión de la lesión y el tejido nervioso afectado, y la asociación con otras anomalías del SNC, en especial la presencia de hidrocefalia.

3.2. Hidrocefalia grave y progresiva

La hidrocefalia no es una enfermedad específica, sino un trastorno derivado de una alteración de la circulación y la absorción del LCR, o más raramente de un aumento de su producción, originado por diferentes etiologías.

Su etiología es variada: puede ser una malformación aislada, o estar asociada a otras malformaciones del sistema nervioso central. Ante su diagnóstico es necesario descartar anomalías cromosómicas e infecciones congénitas, entre otras causas.

Se distingue entre hidrocefalia leve, moderada y severa según el grado de dilatación, dado que su pronóstico es diferente. La hidrocefalia severa está definida por una dilatación mayor o igual a 15 mm, cuantificada en la parte atrial de los ventrículos laterales.

El pronóstico depende de la etiología

subyacente y de la gravedad de la ventriculomegalia. La hidrocefalia severa y la progresión de la hidrocefalia durante el período intrauterino están asociadas a un peor pronóstico, con menor tasa de supervivencia y mayor grado de secuelas neurológicas.

La hidrocefalia progresiva debe ser tratada para minimizar el deterioro neurológico. El tratamiento más efectivo es el drenaje. Este procedimiento no cura la hidrocefalia, pero frena su progresión y la aparición de la sintomatología. Tras el nacimiento, la mayoría de los casos requiere una derivación extracraneal; en ocasiones es suficiente una ventriculostomía, pero en la mayor parte de los casos es necesario colocar una válvula de derivación ventriculoperitoneal.

En centros especializados se puede plantear su tratamiento en el período fetal mediante ventriculostomía intrauterina, tras descartar anomalías cromosómicas y en ausencia de causa infecciosa.

Supervivencia

El tratamiento con drenaje ha supuesto un gran aumento de la supervivencia, con tasas de supervivencia del 89% y hasta el 95%. Sin tratamiento, el 50% de los pacientes fallecían antes de los tres años de vida, y cerca del 80% antes de la edad adulta⁴⁰.

Morbilidad

Los niños con hidrocefalia congénita tienen un riesgo elevado de presentar daño cerebral. La afectación neurológica

puede ser grave, con presencia de parálisis cerebral, convulsiones, hipoacusia, ceguera y retraso mental, o moderada con problemas visuales como estrabismo, anomalías visuoespaciales y defectos campimétricos, y problemas neurocognitivos con retraso motor, retraso del lenguaje y problemas de aprendizaje.

Existen pocos estudios con seguimiento a largo plazo de los pacientes con hidrocefalia severa. Los estudios consultados presentan un desarrollo neurológico normal en sólo el 16% a los 2 años de edad, y el 13% a los 4 años de edad^{41,42}. En uno de ellos se valora la afectación del desarrollo neurológico en los casos de hidrocefalia severa que no presentan otras malformaciones asociadas, encontrando una tasa de desarrollo neurológico normal del 62%, y la presencia de afectación neurológica moderada y grave en el 12% y en el 25% de los casos, respectivamente⁴².

3.3. Ausencia o hipoplasia de vermis cerebeloso

La patología malformativa del cerebelo tiene un amplio espectro de presentación clínica, con afectación en el área motora, en el lenguaje y en el área cognitiva y afectiva.

La información publicada sobre el pronóstico de la patología malformativa del cerebelo muestra datos muy heterogéneos. Mientras que algunos estudios reflejan una morbilidad neurológica significativa, otros estudios sugieren una evolución más favorable. La ausencia o hipoplasia del vermis cerebeloso es un

factor independiente de mal pronóstico neurológico en estos pacientes. Igualmente, la presencia de anomalías supratentoriales y la presencia de cromosopatías confieren un peor pronóstico⁴³.

Morbilidad

La agenesia del vermis cerebeloso generalmente se presenta en el contexto de un síndrome polimalformativo. Entre otros, los más frecuentes son el síndrome polimalformativo de Dandy Walker, el síndrome de Joubert y el síndrome de Meckel-Gruber. La presencia de agenesia o hipoplasia del vermis cerebeloso contribuye a una mayor afectación del área cognitiva, del lenguaje, y del área motora gruesa⁴⁴⁻⁴⁸.

3.4. Agenesia completa y aislada del cuerpo calloso

La agenesia del cuerpo calloso está presente en un grupo heterogéneo de trastornos que varían en su expresión, desde anomalías intelectuales y neurológicas graves, hasta individuos asintomáticos y con nivel de inteligencia normal.

Alrededor del 80% de los casos de agenesia de cuerpo calloso presentan otras malformaciones asociadas, tanto del sistema nervioso central como de otra localización, La malformación de Arnold-Chiari, la malformación de Dandy-Walker, la esquisencefalia, la lisencefalia y la paquigiria son las anomalías del sistema nervioso central más frecuentemente asociadas. Puede asociarse también a ciertas aneuploidías, como la trisomía 8

y la trisomía 18.

Morbilidad

La evidencia disponible a cerca de la agenesia del cuerpo calloso muestra resultados muy heterogéneos. Mientras que algunos estudios reflejan una morbilidad neurológica significativa con retraso mental, trastorno convulsivo y parálisis cerebral, otros estudios sugieren una evolución más favorable, incluso pudiendo estar el paciente asintomático. De tal manera que es difícil ofrecer a los progenitores una información concreta sobre el pronóstico neurológico⁴⁹

3.5. Alteraciones estructurales graves del SNC: esquisencefalia, lisencefalia, porencefalia

Los trastornos de la migración neuronal pueden dar lugar a anomalías mínimas con poca o ninguna consecuencia clínica, por ejemplo una pequeña heterotopia neuronal, o a anomalías severas del sistema nervioso central con gran repercusión neurológica, como la lisencefalia, la esquisencefalia y la porencefalia.

3.5.1. Lisencefalia

La lisencefalia o agiria se caracteriza por la ausencia de circunvoluciones cerebrales y por hipogenesia de la cisura de Silvio, dando al encéfalo el aspecto de un cerebro fetal de 3-4 meses. El diagnóstico prenatal no puede ser establecido hasta la semana 26 o 28 de gestación, momento en el que los surcos y circun-

voluciones cerebrales empiezan a estar bien definidos.

Morbilidad:

Estos pacientes presentan fallo de medro, microcefalia, un marcado retraso del desarrollo y un grave trastorno convulsivo. Suele asociar anomalías oculares, como la hipoplasia del nervio óptico y la microftalmía⁵⁰.

3.5.2. Esquisencefalia

La esquisencefalia consiste en la presencia de hendiduras en los hemisferios cerebrales ocupadas por líquido cefalorraquídeo. Frecuentemente los bordes de la hendidura están rodeados por tejido cerebral anómalo, y pueden estar asociadas otras malformaciones cerebrales. Puede ser unilateral o bilateral.

Morbilidad

El pronóstico neurológico de los pacientes con esquisencefalia es variable. Pueden presentar retraso mental grave, crisis comiciales de difícil control, y parálisis cerebral, pero también pueden estar asintomáticos con un nivel cognitivo normal, o presentar como único síntoma crisis convulsivas con buena respuesta al tratamiento comicial.

El grado de afectación depende de la localización de la lesión, si es unilateral o bilateral, y de las malformaciones asociadas⁵¹.

3.5.3. Porencefalia

Consiste en la presencia de quistes o cavidades en el cerebro originados por defectos del desarrollo. Se localizan típicamente en la cisura de Silvio y es característico su comunicación con el espacio subaracnoideo, el sistema ventricular o ambos. Se asocia con frecuencia a otras malformaciones cerebrales, como anomalías corticales en las estructuras adyacentes y encefalocele.

Los pacientes pueden presentar parálisis cerebral, trastorno convulsivo, retraso mental y atrofia óptica.

4. Otras patologías

La Comisión de Bioética de la SEGO considera también enfermedades extremadamente graves e incurables las siguientes: la hernia diafragmática grave, el hidrops grave sin causa aparente, los tumores con compromiso de estructuras vitales y la esclerosis tuberosa.

4.1. Hernia diafragmática grave

La hernia diafragmática congénita (HDC) consiste en la herniación de parte del contenido abdominal dentro de la caja torácica a través de un defecto del diafragma. Dependiendo del período en que ocurre la herniación y el volumen de los órganos involucrados, compromete en mayor o menor grado el desarrollo pulmonar, dando lugar a hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar.

En los casos con diagnóstico prenatal, se debe intubar al nacimiento para evitar el empeoramiento de la hipertensión

pulmonar. El momento de la reparación quirúrgica deberá ser valorado en función del grado de la hipertensión y la hipoplasia pulmonar.

La morbilidad y la mortalidad están relacionadas por un lado con la severidad de la hipoplasia pulmonar y la hipertensión pulmonar, y por otro lado con la presencia de otras malformaciones o anomalías cromosómicas asociadas.

El desarrollo de avances en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, como la ventilación de alta frecuencia, el óxido nítrico y la oxigenación por membrana extracorpórea, han conseguido aumentar la supervivencia, pero persisten todavía tasas de morbilidad y mortalidad significativas. En la actualidad existen líneas de investigación abiertas para prevenir la hipoplasia pulmonar mediante terapia intrauterina.

Supervivencia:

Los resultados de supervivencia publicados por series quirúrgicas difieren en gran medida de los resultados de series prenatales por la existencia de la denominada «mortalidad oculta» en los estudios realizados con series quirúrgicas. De tal manera, que la mortalidad de la mayor parte de las series de diagnóstico prenatal supera el 75%^{52, 53}, mientras que la mortalidad de las series quirúrgicas no sobrepasa el 30%⁵⁴.

Entre los factores de mal pronóstico se incluyen las anomalías graves asociadas, la hipoplasia pulmonar grave, la herniación del hígado, la aparición de síntomas antes de las 24 horas de vida, la

necesidad de ECMO previa a la cirugía, y el nacimiento en un centro de asistencia no terciario.

Morbilidad

Un número significativo de niños supervivientes presenta complicaciones a nivel respiratorio, digestivo y neurológico. Derivado de estas complicaciones, es también frecuente el retraso del crecimiento y los problemas nutricionales. Algunas de estas secuelas pueden presentar mejoría con el paso del tiempo, pero exigen una vigilancia estrecha y medidas de soporte multidisciplinarias.

La complicación más importante tras la reparación quirúrgica es la hipertensión pulmonar⁵³⁻⁵⁴. Del 10% al 20% de los niños que sobreviven a la cirugía precisa tratamiento con oxígeno en el momento del alta. Es frecuente también la evolución a enfermedad pulmonar restrictiva e hiperreactividad de la vía respiratoria⁵⁵.

A nivel digestivo, el reflujo gastroesofágico es una complicación frecuente, y en muchas ocasiones precisa tratamiento quirúrgico⁵⁶. Otras complicaciones menos frecuentes son la obstrucción intestinal secundaria a adherencias y el desarrollo de un vólvulo asociado a la malrotación digestiva^{57,58}.

La incidencia de anomalías neurológicas es superior en los lactantes que precisaron ECMO. Pueden presentar retraso del desarrollo, anomalías visuales o auditivas, y convulsiones⁵⁹.

El retraso del crecimiento y los problemas nutricionales son frecuentes, siendo más marcados en los dos primeros años

de vida⁶⁰.

La herniación recidivante es otro problema que puede aparecer en la evolución a largo plazo. Ocurre con una incidencia del 2% al 22%. La recurrencia es mayor (entre el 27% y el 57%) en los pacientes que precisan un parche para la reparación, y en los que precisaron ECMO⁶¹.

4.2. Hidrops grave sin causa aparente

El hidrops fetal es una situación patológica en la que existe un acumulo de líquido en el espacio intersticial. Está definido por la presencia de edema generalizado, y la presencia de al menos una de las siguientes situaciones: derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, polihidramnios y placenta engrosada (> 6 cm).

Su etiología es muy amplia, pero es necesario tener en cuenta que cualquiera que sea la causa subyacente, la evolución a hidrops fetal constituye por sí misma un factor de mal pronóstico.

El hidrops fetal inmune, secundario a anemia hemolítica por isoimmunización, ha disminuido notablemente su prevalencia gracias a la profilaxis con la gammaglobulina anti-D. De tal manera, que la mayor parte de los casos diagnosticados de hidrops fetal son secundarios a etiología no inmune. La etiología del hidrops fetal no inmune es muy amplia, pudiendo ser debido a alteraciones de la placenta, aneuploidías y otras alteraciones genéticas, anemia fetal, anomalías fetales cardiovasculares, anomalías del sistema linfático, infecciones congénitas y errores del metabolismo.

A pesar de los avances en el diagnósti-

co fetal, no siempre es posible identificar la causa del hidrops con la evaluación prenatal. El porcentaje de hidrops no inmune de causa idiopática varía según centros entre el 8% al 49%⁶². En estos casos a veces es posible su diagnóstico tras el nacimiento, pero en un grupo significativo la causa permanece desconocida incluso a pesar de realizar una autopsia.

Supervivencia

El hídrops fetal no inmune tiene una tasa de mortalidad perinatal elevada. Depende principalmente de la etiología subyacente y de la edad de gestación en la que aparece. La presencia de derrame pleural conlleva un peor pronóstico por el desarrollo secundario de hipoplasia pulmonar.

La mortalidad del hidrops fetal idiopático es elevada, alcanzando el 77% de los casos valorados desde el diagnóstico prenatal, y el 51% de los casos analizados tras el nacimiento⁶³.

Morbilidad

Existe escasa información relacionada con el pronóstico a largo plazo. El neurodesarrollo es el aspecto más valorado en los estudios publicados. El daño neurológico y el retraso psicomotor severo parecen estar principalmente relacionados con el grado de prematuridad y con el riesgo de afectación neurológica de la enfermedad subyacente al hídrops fetal⁶⁴,⁶⁵, no estando bien definido el pronóstico neurológico en el grupo de hídrops fetal no inmune de causa idiopática.

4.3. Tumores con compromiso de estructuras

vitales

Los tumores congénitos diagnosticados en el período fetal son muy raros, y la información publicada a cerca del manejo y la evolución tras el tratamiento es escasa, siendo difícil ofrecer una adecuada información a los progenitores tras el diagnóstico prenatal de un tumor.

La mayor parte de los tumores fetales presenta un comportamiento benigno, incluso aquellos que presentan datos histológicos de malignidad. A pesar de ello, la presencia de un tumor fetal puede tener implicaciones importantes para la salud del feto y de la madre. Algunas de las complicaciones más habituales en el feto son la compresión de estructuras vitales, el fallo cardíaco provocado por tumores con alto grado de vascularización, pudiendo evolucionar a hídrops fetal, y el riesgo de parto pretérmino en el caso de presencia de polihidramnios.

Los teratomas son los tumores fetales más frecuentes, y la mayor parte de ellos aparecen a nivel sacrococcígeo. Otras localizaciones de los teratomas son cabeza y cuello, mediastino, gónadas, intraabdominal e intracraneal. Los linfagiomas y los hemangiomas tienen también una localización variable, siendo lo más frecuente en la cabeza y el cuello. Otros tumores fetales tienen una localización específica, como el neuroblastoma en la glándula suprarrenal, el nefroma y el tumor de Wilms en el riñón, los rhabdomiomas en el corazón o los tumores hepáticos.

El teratoma sacrococcígeo es un tumor

muy vascularizado, y su principal complicación es el fallo cardíaco con evolución a hídrops fetal, con una alta mortalidad perinatal. Otras posibles complicaciones son la obstrucción urinaria con desarrollo de hidronefrosis, y la obstrucción intestinal. La cirugía fetal está obteniendo resultados prometedores, pero por el momento la principal opción terapéutica es la cirugía en período neonatal. Tras la resección quirúrgica, bien sea intrauterina, o en período neonatal, es necesario un seguimiento estrecho por la posibilidad de recurrencias. Algunos casos presentan problemas de incontinencia urinaria o fecal⁶⁶.

Los tumores localizados en cuello y mediastino con compromiso de la vía aérea, y los tumores con compromiso respiratorio por compresión pulmonar pueden beneficiarse de la cirugía tipo EXIT —cirugía intraparto extrauterina—. A pesar de ello, la hipoplasia pulmonar fetal debida al compromiso del desarrollo intrauterino del pulmón, puede ser causa de mortalidad neonatal en el período post-quirúrgico⁶⁶.

Los avances tecnológicos en las pruebas de imagen y la cirugía fetal podrán en un futuro mejorar el pronóstico y la supervivencia. Por el momento están sólo disponibles en algunos centros especializados, y aunque ya se han intervenido algunos pacientes con éxito, los procedimientos de cirugía intrauterina y cirugía tipo EXIT se encuentran en el terreno experimental más que en el de una cirugía al alcance de todos.

4.4. Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad multistémica caracterizada por el desarrollo de hamartomas en diferentes órganos, principalmente en el sistema nervioso, la piel, el corazón, el riñón, los ojos, los pulmones y el hueso.

Se hereda con carácter autosómico dominante, pero la mayor parte de los casos es debida a mutaciones espontáneas. Se conocen mutaciones de dos genes causantes de la enfermedad: ET 1, localizado en el cromosoma 9q34, y ET 2, localizado en el cromosoma 16p13. De manera que es posible el diagnóstico prenatal mediante estudio genético, tanto pre-implantatorio como antenatal precoz.

Otra posibilidad de diagnóstico prenatal es por la presentación conjunta de rhabdomiomas cardíacos y hamartomas cerebrales. Los rhabdomiomas cardíacos son tumores benignos que frecuentemente cursan de manera asintomática y presentan involución espontánea. En casos excepcionales pueden generar arritmias o insuficiencia cardíaca. La presencia de más de un rhabdomioma, o su tamaño mayor de 30 mm es sugestivo de ET, pero no diagnóstico. En caso de hallazgo de un rhabdomioma cardíaco, se debe realizar una resonancia cerebral fetal, ya que la existencia de hamartomas a nivel cerebral confirma el diagnóstico de ET. Sin embargo, su ausencia no permite descartar el diagnóstico.

La expresión clínica es muy heterogénea, con un amplio espectro que varía desde pacientes con retraso mental grave y crisis comiciales incapacitantes, hasta individuos con inteligencia normal y

ausencia de crisis, incluso dentro de una misma familia.

En cualquiera de las dos situaciones de diagnóstico prenatal, es difícil ofrecer a los progenitores una información concreta sobre el pronóstico de la enfermedad, dada la variabilidad en su expresión, y la posibilidad de futura afectación neurológica aún en ausencia de afectación cerebral visible en el período fetal^{67, 68}.

5. Conclusiones

La Ley 2/2010 de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo contempla la decisión de los progenitores sobre la continuación o la interrupción de la gestación ante el diagnóstico prenatal de una enfermedad clasificada como extremadamente grave e incurable, permitiendo esta decisión una vez superadas las 22 semanas de edad gestacional.

Algunas de estas enfermedades disponen de posibilidades terapéuticas en el período fetal, y gran parte de ellas tienen opción de tratamiento en el período postnatal. Tras el diagnóstico prenatal es fundamental la derivación a un centro de referencia, con el objetivo de confirmar el diagnóstico, valorar las posibilidades de tratamiento, y si procede, programar el nacimiento en un centro de referencia, optimizando así el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Por otro lado, la derivación a un centro de referencia permite que los progenitores sean adecuadamente informados por ginecólogos y pediatras especializados, de forma que puedan valorar, con un mayor conoci-

miento, la continuación de la gestación y la adecuación de las medidas terapéuticas tras el nacimiento, y no se encuentren abocados como única solución a interrumpir la gestación.

Valorando en conjunto este grupo de enfermedades, se debe considerar la posibilidad actual de supervivencia, pero asociando la mayor parte de ellas mal pronóstico o un pronóstico incierto. La información disponible a cerca de la supervivencia y el pronóstico de muchas de estas enfermedades es insuficiente, conociendo únicamente la supervivencia de aquellas patologías con tratamiento quirúrgico, y siendo muy escasa la información relacionada con la supervivencia libre de secuelas y la calidad de vida de cualquiera de ellas.

Los profesionales sanitarios deben conocer los aspectos médicos, los avances terapéuticos y el pronóstico de dichas enfermedades, siendo un deber ético transmitir dicha información a los progenitores.

Es, además, un deber ético informar a la sociedad sobre este tema. Ante una situación legal que permite la interrupción voluntaria del embarazo por causas médicas, incluso a una edad gestacional en la que el feto puede ser viable fuera de la madre, no es admisible un mero listado de las enfermedades considerando únicamente su indicación absoluta o relativa para la interrupción del embarazo. Los avances terapéuticos que permiten distinguir entre enfermedad grave y enfermedad incurable, entre encarnizamiento terapéutico y terapias adecuadas deben ser valorados y dados a conocer

con transparencia.

Bibliografía

1. Silverman A. «Over treatment of neonates? A personal retrospective». *Pediatrics* 90, (1992), 971-76.
2. Stahlman MT. «Ethical issues in the nursery: Priorities versus limits». *Journal of Pediatrics* 16, (1990), 167-70.
3. Hoffman, J. I. & Kaplan, S. «The incidence of congenital heart disease». *Journal of the American College of Cardiology* 39, (2002), 1890-1900.
4. Wren C., Reinhardt Z. & Khawaja K. «Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations». *Archives of disease in childhood Fetal and Neonatal Edition* 93, (2008), F33-F35.
5. Dolk H, Loane M, Garne E, and a European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. «Congenital Heart Defects in Europe. Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005». *Circulation* 123, (2011), 841-849.
6. Bradley S. Marino, MD, MPP, MSCE Ryan S. Tomlinson, BSE et al. «Quality-of life concerns differ among patients, parents and medical providers in children and adolescents with congenital and acquired heart disease». *Pediatrics* 13, (2009) e708-e715.
7. Celermajer DS, Dodd SM, Greenwald SE, Wyse RK, Deanfield JE. «Morbid anatomy in neonates with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve». *Journal of the American College of Cardiology* 19, (1992), 1049-53.
8. Celermajer DS, Cullen S, Sullivan ID, Spiegelhalter DJ, Wyse RK, Deanfield JE. «Outcome in neonates with Ebstein's anomaly». *Journal of the American College of Cardiology* 19, (1992), 1041-6.
9. Umar S. Boston, MD, Steven O. Goldberg, MD et al. «Complete repair of Ebstein Anomaly in neonates and young infants: a 6 year follow-up». *The journal of thoracic and cardiovascular surgery* 141, (2011), 1163-9.
10. Jones RC, Goldberg SP, Haddad L, Boston US, Chin TK, Kelsey RM, et al. «Current trends in the management of neonates with Ebstein's anomaly». *The annals of thoracic surgery*. In press.
11. Reemtsen BL, Fagan BT, Wells WJ, Starnes VA. «Current surgical therapy for Ebstein's anomaly in neonates». *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 132, (2006), 1285-90.
12. Shinkawa T, Polimenakos AC, Gomez-Fifer CA, Charpie JR, Hirsch JC, Devaney EJ, et al. «Management and long-term outcome of neonatal Ebstein's anomaly». *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 139, (2010), 354-8.
13. Brackley KJ, Kilby MD, Wright JG, Brawn WJ, Sethia B, Stumper O, Holder R, Wyldes MP, Whittle MJ. «Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left-heart syndrome: a case series». *Lancet*, 356, (2000), 1143-1147.
14. Fraisse A, Nassi C, Sigaudy S, Liprandi A, Piercecchi-Marti MD, Ligi I, Bonnet JL, Camboulives J, Metras D,

- Guillaumont S. «Outcome of infants with hypoplastic left heart syndrome diagnosed in utero». *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 95, (2002), 473-477.
15. Allan LD, Apfel HD, Printz BF. «Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome». *Heart*, 79, (1998), 371-374.
 16. Andrews R, Tulloh R, Sharland G, Simpson J, Rollings S, Baker E, Qureshi S, Rosenthal E, Austin C, Anderson D. «Outcome of staged reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome following antenatal diagnosis». *Archives of disease in childhood*, 85, (2001), 474-477.
 17. Verheijen PM, Lisowski LA, Plantinga RF, Hitchcock F, Bennink G, Stoutenbeek P, Meijboom EJ. «Prenatal diagnosis of the fetus with hypoplastic left heart syndrome: management and outcome». *Herz*, 28 (2003), 250-256.
 18. Rasiah SV, Ewer AK, Miller P, Wright JG, Barron DJ, Brawn WJ, Kilby MD. «Antenatal perspective of hypoplastic left heart syndrome: 5 years on». *Archives of disease in childhood Fetal and Neonatal Edition*, 93, (2008), F192-F197.
 19. A. Galindo, O. Nieto, S. Villagrà, A. Grañeras, I. Herraiz, A. Mendoza. «Hypoplastic Left heart syndrome diagnosed un fetal life: associated findings, pregnancy outcome an results of palliative surgery». *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33, (2009), 560-566.
 20. Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto KA, Fedderly RT, Berger S, Jaquiss RDB, Ghanayem NS, Frisbee SJ, Litwin SB. «Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients». *Circulation*, 106 (suppl I), (2002), 82-89.
 21. Pigula FA, Vida V, del Nido PJ, Bacha E. «Contemporary results and current strategies in the management of hypoplastic left heart syndrome». *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 19, (2007), 238-244.
 22. McGuirk SP, Griselli M, Stumper OF, et al. «Staged surgical management of hypoplastic left heart syndrome: a single institution 12 year experience». *Heart*, 92, (2006), 364.
 23. Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G, et al. «Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A 15-year experience from a single institution». *Circulation*, 102, (2000), 136.
 24. Azakie T, Merklinger SL, McCrindle BW, et al. «Evolving strategies and improving outcomes of the modified norwood procedure: a 10-year single-institution experience». *The annals of thoracic surgery*, 72, (2001), 1349.
 25. Jack Rychick. «Hypoplastic Left heart syndrome: from in-utero diagnosis to School age». *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 10, (2005), 553-566.
 26. Jenkins PC, Chinnock RE, Jenkins KJ, et al. «Decreased exercise performance with age in children with hypoplastic left heart syndrome». *Journal of Pediatrics*, 152, (2008), 507.
 27. Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, et al.

- «Neurodevelopment in children with hypoplastic left heart syndrome». *Journal of Pediatrics*, 157, (2010), 414.
28. Tabbutt S, Nord AS, Jarvik GP, et al. «Neurodevelopmental outcomes after staged palliation for hypoplastic left heart syndrome». *Pediatrics*, 121, (2008), 476.
29. Heinemann MK, Hanley FL, Van Praagh S, Fenton KN, Jonas RA, Mayer Jr JE, Castaneda AR. «Total anomalous pulmonary venous drainage in newborns with visceral heterotaxy». *The annals of thoracic surgery*, 57 (1), (1994), 88-91.
30. Lim JS, McCrindle BW, Smallhorn JF, Golding F, Caldarone CA, Taketazu M, Jaeggi ET. «Clinical features, management, and outcome of children with fetal and postnatal diagnoses of isomerism syndromes». *Circulation*, 112(16), (2005), 2454-61.
31. Andrew M. Atz, Meryl S. Cohen et al. «Functional state of patients with heterotaxy syndrome following the Fontan operation». *Cardiology in the Young*, 17 (suppl. 2), (2007), 44-53.
32. Bartz PJ, Driscoll DJ, Dearani JA, et al. «Early and late results of the modified fontan operation for heterotaxy syndrome 30 years of experience in 142 patients». *Journal of the American College of Cardiology*, 48, (2006), 2301-2305.
33. Wu MH, Wang JK, Lin JL, et al. «Supraventricular tachycardia in patients with right atrial isomerism». *Journal of the American College of Cardiology*, 32, (1998), 773-779.
34. Machado MVL, Tynan MJ, Curry PVL, Allan LD. «Fetal complete heart block». *British Heart Journal*, 60, (1988), 512-515.
35. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. «Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience». *Journal of the American College of Cardiology*, 17, (1991), 1360-1366.
36. Gembruch U, Hansmann M, Redel DA, Bald R, Knopfle G. «Fetal complete heart block: antenatal diagnosis, significance and management». *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 31, (1989), 9-22.
37. Kiyamaz N, Yilmaz N, Demir I, Keskin S. «Prognostic factors in patients with occipital encephalocele». *Pediatric Neurosurgery*, 46, (2010), 6.
38. Jimenez DF, Barone CM. «Encephaloceles, meningoceles, and dermal sinuses». In: *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*, Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (Eds), Thieme Medical Publishers, New York 1999. p.189.
39. French BN. «Midline fusion defects and defects of formation». In: *Neurological Surgery*, Youmans JR (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1990. p. 1164.
40. Chumas P, Tyagi A, Livingston «J. Hydrocephalus-what's new?» *Archives of disease in childhood Fetal and Neonatal Edition*, 85, (2001), F149.
41. Graham E, Duhl A, Ural S, Allen M, Blakemore K, Witter F. «The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity».

- The Journal of Maternal-Fetal Medicine 10, (2001), 258-263.
42. P. Gaglioti, D. Danelon, S. Bontempo, et al. «Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases». *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 25, (2005), 372-377.
 43. Boluc M-E, Plessis AJ, Sullivan N, et al. «Spectrum of neurodevelopmental disabilities in children with cerebellar malformations». *Developmental Medicine and Child Neurology*, 53, (2011), 409-416.
 44. Riva D, Giorgi C. «The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumors». *Brain*, 123, (2000), 1051-61.
 45. Schmahmann JD. «Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome». *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16, (2004), 367-78.
 46. Habas C, Kamdar N, Nguyen D, et al. «Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks». *The Journal of Neuroscience*, 29, (2009), 8586-94.
 47. Boddaert N, Klein O, Ferguson N, et al. «Intellectual prognosis of the Dandy-Walker malformation in children: the importance of vermian lobulation». *Neuroradiology*, 45, (2003), 320-4.
 48. Klein O, Pierre-Kahn A, Boddaert N, Parisot D, Brunelle F. «Dandy-Walker malformation: prenatal diagnosis and prognosis». *Childs Nervous System*, 19, (2003), 484-9.
 49. Fratelli N, Papageorgiou AT, Prefumo F, et al. «Outcome of prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum». *Prenatal Diagnosis*, 27, (2007), 512.
 50. Aicardi J. «The agyria-pachygyria complex: a spectrum of cortical malformations». *Brain and Development*, 13, (1991), 1-8.
 51. Granata T, Battaglia G, D'Incerti L, et al. «Schizencephaly: clinical findings». In: *Dysplasias of the cerebral cortex and epilepsy*, Guerrini R, Lippincott-Raven, ed. Philadelphia, 1996, 407-415.
 52. Dommergues M, Louis-Sylvestre C, Mandelbrot L, et al. «Congenital diaphragmatic hernia: can prenatal ultrasonography predict outcome?». *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 174, (1996), 1377-1381.
 53. Geary MP, Chitty LS, Morrison JJ, Wright V, Pierro A, Rodeck CH. «Perinatal outcome and prognostic factors in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia». *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 12, (1998), 107-111.
 54. Downard CD, Jaksic T, Garza JJ, et al. «Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia». *Journal of Pediatric Surgery*, 38, (2003), 729-732.
 55. Muratore CS, Kharasch V, Lund DP, et al. «Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic». *Journal of Pediatric Surgery*, 36, (2001), 133-140.
 56. AUChiu PP, Sauer C, Mihailovic A,

- Adatia I, Bohn D, Coates AL, Langer JCSOJ. «The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity?» *Journal of Pediatric Surgery*, 41 (5), (2006), 888.
57. Vanamo K. «A 45-year perspective of congenital diaphragmatic hernia». *British Journal of Pediatric Surgery*, 83, (1996), 1758.
58. Rescorla FJ, Shedd FJ, Grosfeld JL, et al. «Anomalies of intestinal rotation in childhood: analysis of 447 cases». *Surgery*, 108, (1990), 710.
59. Rasheed A, Tindall S, Cueny DL, et al. Neurodevelopmental outcome after congenital diaphragmatic hernia: extracorporeal membrane oxygenation before and after surgery». *Journal of Pediatric Surgery*, 36, (2001), 539-44.
60. Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. «Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia». *Journal of Pediatric Surgery*, 36, (2001), 1171-1176.
61. Jancelewicz T, Vu LT, Keller RL, et al. «Long-term surgical outcomes in congenital diaphragmatic hernia: observations from a single institution». *Journal of Pediatric Surgery*, 45, (2010), 155.
62. Santo S, Mansour S, Thilaganathan B et al. «Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents?» *Prenatal Diagnosis*, 31, (2011), 186-195.
63. Randenberg AL. «Nonimmune hydrops fetalis part II: does etiology influence mortality?» *Neonatal Network*, 29(6), (2010 Nov-Dec), 367-80.
64. Haverkamp F, Noeker M, Gerresheim G, Fahnenstich H. 2000. «Good prognosis for psychomotor development in survivors with nonimmune hydrops fetalis» *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 107, (2000), 282-284.
65. Nakayama H, Kukita J, Hikino S, et al. 1999. «Long-term outcome of 51 liveborn neonates with non-immune hydrops fetalis». *Acta Paediatrica*, 88, (1999), 24-28.
66. Douglas Wilson. «Management of fetal tumors». *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 22 (1), (2008), 159-173.
67. A. Riquet, J-M Cuisset, JC Cuvellier, S. Joriot, F. Petit, L. Vallée. «Characteristics of tuberous sclerosis in children». *Archives de Pédiatrie*, 17 (9), 2010 Sep, 1338-45.
68. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. «The tuberous sclerosis complex». *The New England Journal of Medicine*, 355, (2006), 1345-56.

Recibido: 3.12.2011
Aceptado: 12.12.2011