
Programa preventivo de defectos del nacimiento: Incidencia de anencefalia en Maracaibo, Venezuela. Período 1993-96.

Humberto Moreno-Fuenmayor¹, Verónica Valera¹, Lerie Socorro-Candanoza¹, Ana Bracho¹, Miriam Herrera², Zully Rodríguez³ y Eudo Concho⁴

¹Servicio de Medicina Genética Perinatal, Laboratorios de Embriología Clínica y Medicina Fetal, ²División Materno Infantil, ³Departamento de Pediatría, ⁴Departamento de Reproducción Humana y Cátedra de Gineco-Obstetricia, Hospital Chiquinquirá. Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: Defectos del nacimiento, registro de malformaciones, anencefalia, ultrasonido, mortinatos, alto riesgo fetal, Lago de Maracaibo, zona petrolera.

Resumen. La incidencia de anencefalia en el Estado Zulia, y específicamente en la Costa Oriental del Lago de Maracaibo, zona de industrialización petrolera, se ha denunciado alta desde comienzos de los años 80, coincidiendo con la generalización del uso del ultrasonido diagnóstico en la evaluación fetal. Nosotros hemos analizado la incidencia de defectos del nacimiento a través del Programa Preventivo de Defectos del Nacimiento, dentro del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo, basándonos en cuatro estrategias mancomunadas: i) análisis de 32.331 ecogramas realizados entre 1993 y 1996, ii) registro de malformaciones congénitas durante el año de 1995, un estudio caso-control, iii) análisis de malformados mortinatos remitidos al Servicio de Anatomía Patológica derivados de 4.232 partos, y iv) registro de 638 madres con embarazo de alto riesgo fetal. Como población de referencia se utilizaron 345 historias del Servicio de Genética Médica y Diagnóstico Prenatal del Hospital Coromoto registradas a partir de 1981. Este enfoque nos ha permitido concluir que la incidencia de anencefalia en el Estado Zulia es de 0,75/1000, significativamente igual a la esperada en la mayoría de las poblaciones.

Birth defects preventive program. Incidence of anencephaly in Maracaibo, Venezuela. Years 1993-96.

Invest Clín 37(4): 271-278, 1996

Key words: anencephaly, birth defects, ultrasound, stillbirths, high risk pregnancy, lake Maracaibo, oil fields.

Abstract. Incidence of anencephaly in the State of Zulia, and specifically in the Eastern Coast of Lake Maracaibo, an oil exploitation area, has been declared high since the beginning of the 80's, coincident with the generalized use of ultrasound as a diagnostic tool for fetal evaluation. Through the Birth Defects Preventive Program, established at the Hospital Chiquinquirá in Maracaibo, we have developed a fourfold strategy for the study of birth defects: i) analysis of more than 32.332 ultrasound evaluations within the Ultrasound Service, between 1993 and 1996, ii) a case-control malformation registry beginning in 1995, iii) a study of malformed stillbirths at the Pathology Service, observed after 4232 deliveries within this hospital, and iv) a registry of over 638 mothers with high risk pregnancy for fetal defects detected at the prenatal clinic and carried out at the Perinatal Medical Genetics Service. As a reference population we study 345 medical histories obtained from the Medical Genetics and Prenatal Diagnostic Service at Hospital Coromoto, and oil companies related medical facility. This approach has led us to conclude that the incidence of anencephaly in the State of Zulia is 0.75/1000, significantly similar to that expected for most populations.

Recibido: 30-7-96. Aceptado: 29-10-96

INTRODUCCION

La anencefalia es probablemente la más conspicua de las malformaciones congénitas. Su letalidad o perinatal, no la excluye de levantar el mayor interés debido a sus malformaciones tan obvias y su alta frecuencia (26).

La incidencia es aproximadamente 1/1000 nacimientos, pero se ha reportado una marcada y llamativa variación en diferentes áreas y razas. La mayor incidencia se observa en Irlanda. En Belfast, se ha reportado un promedio de 5,65 por

1000. En Dublin 5, en Liverpool 3,2, en Birmingham 2,3 y en Londres 1,6. En Francia, la incidencia general es de 0,5 con valores mínimos de 0,2 y 0,12 por 1000 en Lyon. En la provincia de Quebec en Canadá, la rata fue de 1,45, pero solo de 0,3 en la población judía. La hipótesis de una incidencia decreciente norte-sur en los Estados Unidos ha sido puesta a prueba y así se han encontrado incidencias de 1,5 por 1000 en el Condado de Halifax, Nueva Escocia, y de 0,6 por 1000 en el Condado de Charleston, Carolina del Sur, donde la incidencia en la raza negra fue de

0,3 por 1000 (14, 25, 28). Su incidencia es mayor en hembras 4:1 sobre varones, y su mecanismo de herencia se considera multifactorial (10, 11, 28). Si bien la palabra anencefalia significa "sin cerebro", siempre existe algún remanente de tejido cerebral funcional. El teléncéfalo no existe, pero si el mesencéfalo y el tallo cerebral. No existe la calota craneal, la cual es sustituida por una membrana, de forma que la acrania es un hallazgo constante, pero los huesos de la base del cráneo y de las órbitas están siempre presentes. El defecto ocurre tempranamente, entre la segunda y tercera semana gestacional, justamente al momento del cierre de los pliegues que forman el cerebro anterior (13, 28).

La anencefalia fue el primer defecto detectable por ultrasonido fetal y usualmente se descubre al momento de intentar medir el diámetro biparietal para determinar la edad fetal (13, 23).

Por su frecuencia, la anencefalia y en general los defectos de cierre del tubo neural, han sido objeto de despistaje poblacional, a través de la detección de niveles elevados de alta-fetoproteína sérica en las madres portadoras de fetos afectados, y existe cada vez un mayor número de países envueltos en este tipo de atención perinatal primaria (7, 26).

En Venezuela, la mayoría de los programas de registro de defectos del nacimiento han estado relacionados con las malformaciones congénitas y se han llevado adelante desde hace algunos años, siendo E. Castilla (8, 9), uno de los promoto-

res de los mismos a mediados de los años 70 y 0. Sánchez (24) uno de los contribuyentes nacionales más rigurosos, dedicado desde 1979, al Estudio Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAM) en Venezuela y al cual hemos dado nuestro aporte personal (16).

Los programas de tamizaje, despistaje o "screening" de enfermedades metabólicas no habían existido hasta 1974, cuando nosotros iniciamos un programa de tal categoría en Maracaibo (17). Sin embargo, todos estos programas han tenido fines principalmente descriptivos, y habían permanecido a la expectativa de la referencia de pacientes y con excepción del asesoramiento genético impartido, las posibilidades de prevención estaban limitadas dentro de los mismos. El programa que adelantamos en el Hospital Chiquinquirá, el cual ha servido de base para este reporte, es probablemente, el primer intento de llevar la atención genética de un nivel terciario a un nivel primario, lo cual realizamos a través del Programa Preventivo de Defectos del Nacimiento (PPDN) (18, 19). El PPDN, por el hecho de incluir un Registro de Malformaciones Cardíacas Congénitas [Rodríguez Z., comunicación personal], atender madres con embarazo de alto riesgo detectadas en la Consulta Prenatal [Concho E., comunicación personal] y llevar la Consulta de Medicina Genética Perinatal, sirve a la vez como un programa de vigilancia epidemiológica, favoreciendo la posibilidad de responder rápidamente, las pregun-

tas relativas a la incidencia de determinados defectos.

Este reporte pretende contribuir con el conocimiento sobre la incidencia de la anencefalia, en el Estado Zulia, y discutir nuestros hallazgos en el contexto de los reportado previamente, en cuanto a una supuesta elevada incidencia del defecto en la Costa Oriental del Lago de Maracaibo (5, 20).

MATERIAL Y METODOS

Nuestro estudio toma como base cuatro poblaciones con niveles de riesgos distintos como son: 1) la población de neonatos del Hospital Chiquinquirá, a través del Registro de Malformaciones Cardíacas Congénitas (RMCC), un estudio caso-control; 2) las necropsias de mortinatos malformados, observados en el Servicio de Anatomía Patológica (SAP); 3) la población de madres consultantes en el Servicio de Ultrasonido del Hospital Chiquinquirá; y 4) las consultantes a la Consulta de Genética Perinatal (CGP) del Servicio de Medicina Genética Perinatal de este mismo Hospital.

Los casos detectados en cada población aquí considerada se refirieron al total de cada población. Los casos de anencefalia detectados en el Servicio de Anatomía Patológica se sumaron a los nativos y se refirieron al total de nacimientos dentro del Hospital Chiquinquirá. Los casos detectados en el Servicio de Ultrasonido, se consideraron representativos de la población y se refirieron al total de ecogramas obsté-

tricos practicados. Los datos se comparan con nuestra población de alto riesgo en la CGP.

El diagnóstico de anencefalia, se establece en todo feto con signos obvios del síndrome clínico, tal como fue descrito (*vide supra*).

También se revisaron 345 historias realizadas en el Servicio de Genética del Hospital Coromoto de la misma ciudad de Maracaibo, desde 1981 a la fecha, en busca del diagnóstico "anencefalia" como causa de asesoramiento genético. En este Servicio, la mayoría de los pacientes, empleados de las compañías petroleras Lagoven y Maraven, fueron de nómina diaria, es decir, obreros o sus parientes, residentes de la Costa Oriental del Lago de Maracaibo.

RESULTADOS

A partir de junio de 1993, todos los informes de los estudios de ultrasonido practicados por el médico genetista, se han colocado en la base de datos FoxPro 2.5.

La incidencia del diagnóstico "anencefalia" en el campo *Infoeco* (Informe de Ultrasonido), del archivo Historia, que llevamos en el PPDN, el cual alcanza actualmente a 638 historias fue de 102 estudios practicados por el médico genetista con 39 de ellos anormales; de estos, 7 son defectos de cierre de tubo neural (DCTN) y entre ellos 2 anencefalias (19,4/1000). Pero la frecuencia de anencefalia sobre un total de 32.331 estudios de ultrasonido realizados en el HCh, a partir de

1992 y hasta mayo de 1995, 11.150 de los cuales fueron obstétricos, y los últimos 2032 practicados en 1995, fue de 0,71/1000).

No se observaron asesoramientos genéticos por causa de anencefalia en las 345 historias estudiadas en el Hospital Coromoto de Maracaibo.

DISCUSION

Desde 1984, viene reportándose una exagerada incidencia de anencefalia (CIE 740.0) en la Costa Oriental del Lago de Maracaibo (COL) junto con otros defectos de cierre del tubo neural (CIE 741.0). Esta probablemente falsa premisa, ha motivado varios estudios, incluyendo algunos sobre contaminación ambiental (5), otros sobre teratogénesis experimental (12), al mismo tiempo que se han adelantado registros de malformaciones en la zona (20), pero hasta el momento, no se ha concluido sobre la real incidencia del defecto en la población estudiada (21).

En el Hospital Chiquinquirá, el diagnóstico de anencefalia por ultrasonido es tardío, por cuanto lo es también este tipo de evaluación prenatal (datos no mostrados). Por ello la incidencia de anencefalia en este Servicio (0,7/1000), puede equipararse a la observada en la población neonatal cuando se le suman los mortinatos (0,71/1000). La incidencia en la CGP, por ser una consulta de alto riesgo, es de un 19,4/1000, diferencia altamente significativa con respecto a las anteriores y a la

esperada ($p < 0,01$; test de la diferencia de las proporciones para la hipótesis $p_1 = p_2$) y demuestra la eficiencia de la evaluación perinatal en la CGP.

Pero asimismo, estas diferencias llaman la atención sobre la posibilidad de que los reportes tempranos de incidencia elevada de esta malformación en la COL, hayan estado sesgados por el hecho de provenir de consultas o servicios donde se atendían pacientes de alto riesgo. Cuando la vigilancia epidemiológica se extendió por un período mayor, en la misma población y estudiada por los mismos autores (21), la incidencia de anencefalia en esa zona se hace igual a la observada por nosotros y por otros en Venezuela (1, 2, 3, 4, 24, 27).

Es de notar que los eventos que se repiten en el tiempo, y dentro de una población grande, variando de cero hasta un número finito de casos, tal como la incidencia de un defecto malformativo determinado (p. ej. como la incidencia de la anencefalia), siguen la probabilidad Poisson, (15, 22) cuando el promedio esperado es de $\mu = 1$, llegan a tolerar, en un período determinado de tiempo, hasta la cifra de 5,57, para una $p < 0,05$ y todavía hasta 7,43, para una $p < 0,01$ (22).

Este razonamiento, y la observación de que la incidencia de la anencefalia, tal como detectada en el PPDN, no es intermedia entre una incidencia alta y la esperada en la población general (1/1000), como ha sido observado en Europa (28), y al hecho llamativo de que no existen

casos de asesoramiento genético para anencefalia en nuestra casuística de 15 años llevada en el Hospital Coromoto en pacientes empleados petroleros residenciados en la COL o sus parientes, nos obliga a indicar que no existe realmente una incidencia elevada de anencefalia (CIE 740.0) en la COL, y que las cifras aquí señaladas pueden citarse como válidas para todo el Estado Zulia. La lección aprendida de los estudios realizados en Europa y Norte América (*vide supra*), podría sin embargo permitir señalar diferencias raciales y sub-regionales de incidencia.

La bondad del PPDN, en cuanto a su capacidad de vigilancia epidemiológica, parece así también quedar establecida, al sugerir una respuesta a esta interrogante a solo tres años de establecido.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido subvencionado por ASOGEN (Asociación para el Estudio de las Enfermedades Genéticas y del Nacimiento), FUNDA-SALUD-Zulia y el gobierno del Estado Zulia. Se agradece el respaldo de la Dirección del Hospital Chiquinquirá y la Fundación Hospital Chiquinquirá. Se agradece la colaboración de los Drs. Pablo Godoy y Dexi Hernández de Pirela, por permitirnos analizar los resultados de los estudios realizados en el Servicio de Ultrasonido del Hospital Chiquinquirá, por ellos realizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ALVAREZ F., PINEDA L., CEDEÑO R.: Defectos del tubo neural en la Maternidad Castillo Plaza, Hospital Universitario de Maracaibo. Febrero 1988 - Mayo 1989. Invest Clín 30 (Supl 1):3, 1989.
- 2- AVILA-MAYOR A., CARDOZO J., MARCANO D.D. de., AVILA H.R., CAMPOS R.: Anencefalia, incidencia en un quinquenio (1984-1989) en el Hospital Adolfo Pons del I.V.S.S., Maracaibo. (Abstract). Invest Clín 30 (Supl 1):1, 1989.
- 3- ALVAREZ F., PINEDA-DEL VILLAR L., CEDEÑO R.: Defectos del tubo neural en la Maternidad Castillo Plaza, Hospital Universitario de Maracaibo. (Abstract). Invest Clín 30 (Supl 1):3, 1989.
- 4- AVILA-MAYOR A., CARDOZO J., CAMPOS R., URDANETA S.N. de., FERRER O.E. de.: Malformaciones del S.N.C. en material de autopsia del Hospital Adolfo Pons, I.V.S.S. Maracaibo, Período 1984-1989. (Abstract). Invest Clín 30 (Supl 1):1 1989.
- 5- BARRIOS L.C., TAHAN J.E., MARCANO L., GRANADILLO V.A., CUBILLAN H.S., SANCHEZ J.M., RODRIGUEZ M.C., GIL-SALAZAR F., SALGADO O., ROMERO R.A.: Factores socio-sanitarios en la anencefalia en la Costa Oriental del Lago de Maracaibo (Venezuela) y conta-

- minación metálica. *Ciencia* 3(1):49-58, 1995.
- 6- CAMPBELL S., JOHNSTONE F.D.: Anencephaly: Early ultrasonographic diagnosis and active management. *Lancet* 2:1226-1227, 1972.
- 7- CANADIAN TASK FORCE ON THE PERIODIC HEALTH EXAMINATION. Periodic health examination, 1994 update: 3. Primary and secondary prevention of neural tube defects. *Can Med Assoc J* 151(2):159-166, 1994.
- 8- CASTILLA E.: Estudio Latinoamericano sobre Malformaciones Congénitas. *Boll of S Panam LXXDL* 6:494-501, 1974.
- 9- CASTILLA E., ORIOLLI I.M.: Malformations and Inbreeding. *Bol Genet Inst Fitotec Castelar* 11:19-24, 1982.
- 10- CARTER C.O.: Genetics of common malformations. *Br Med Bull* 32:21-26, 1976.
- 11- EMERY A.E.H.: Multifactorial Inheritance, Chap 5. En *Methodology in Medical Genetics, An Introduction to Statistical Methods*, p 51-62. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1976.
- 12- ESCODA A., VILLALOBOS H.: Vanadium teratogenic effects in pigs. *Rev Latinoam Genet* 1(1):54-58, 1987.
- 13- FILLY R.A.: Ultrasound evaluation of the fetal neural axis en *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, p 189-234. Callen P.W., ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1994.
- 14- FREZAL J., KELLEY J., GUILLERMOT M.L., LAMY M.: Anencephaly in France. *Am J Human Genet* 16:336-350, 1964.
- 15- GRIFFITS A.J.F., MILLER J.H., SUZUKI D.T., LEWONTIN R.C., GELBART W.M.: La distribución de Poisson. Cap 6: Ligamiento. II: Técnicas especiales para elaborar mapas cromosómicos en eucariotas, p 154-157 en *Introducción al Análisis Genético*. Interamericana-McGraw-Hill, Nueva York, 1993.
- 16- MORENO-FUENMAYOR H., CHAMPIN J., ALVAREZ-ARRATIA M., SANCHEZ O.: Epidemiología de las malformaciones congénitas en Ciudad Bolívar, Venezuela. *Análisis del factor consanguinidad*. *Invest Clín* 34(1):5-14, 1993.
- 17- MORENO-FUENMAYOR H., GONZALEZ B., SUAREZ-MUÑOZ M.: Despistaje metabólico de alto riesgo: Resultados de los dos primeros años de estudio en Maracaibo. *Invest Clín* 18(4):186-196, 1977.
- 18- MORENO-FUENMAYOR H., VALERA V., SOCORRO L., MARTINEZ X., HERRERA M., GODOY P., HERNANDEZ-PIRELA D., RODRIGUEZ Z., CONCHO E.: Prevention of Birth Defects *J Genet* 19(2) Supplement: 761, 1996.
- 19- MORENO-FUENMAYOR H., VALERA V., SOCORRO-CANDANOZA L., MARTINEZ X., HERRERA M., GODOY P., HER-

- NANDEZ-PIRELA D., RODRIGUEZ Z., CONCHO E.: Prevention of Birth Defects through Primary Genetics Care (Abstract 36) *Genetic Epidemiology* 13(3):310, 1996.
- 20- PINEDA-DEL VILLAR L., NAVARRO-SERRANO G., DEL VILLAR A.: Defectos del tubo neural en el Hospital Pedro García Clara, Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 34(1):41-52, 1993.
- 21- PINEDA-DEL VILLAR L., MARTINEZ-BASALO M.C., DELGADO W., PRIETO-CARRASQUEIRO M., VILLASMIL Y.: Epidemiología de malformaciones congénitas en el Hospital Pedro García Clara. Ciudad Ojeda, Venezuela. *Invest Clin* 35(1):19-34, 1994.
- 22- REMINGTON R.D., SCHORK M.A.: The Poisson Distribution, En *Statistics with Applications to the Biological and Health Sciences*. p 119-122, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1970.
- 23- ROBERTS C.J., EVAN K.T., HIBBAR B.M.: Diagnostic effectiveness of ultrasound in detection of neural tube defect. *Lancet* 2:1068-1069, 1983.
- 24- SANCHEZ O., SALAZAR A., BRITO-ARREAZA A., RAMIREZ N., ALVAREZ-ARRATIA M.C.: Epidemiología de las malformaciones congénitas en el Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar: Una experiencia de 10 años. *Invest Clin* 30(3):159-172, 1989.
- 25- STEVENSON A.C., WARNOCK H.A.: Observations on the results of pregnancies in women residents in Belfast. 1. Data relating to all pregnancies ending in 1957. *Ann Hum Genet* 23:382-392, 1959.
- 26- VAN ALLEN M.I., FRASER F.C., DALLAIRE L., ALLANSON J., McLEOD D.R., ANDERMANN E., FRIEDMAN J.M.: Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. *Clinical Teratology Committee, Canadian College of Medical Geneticists. Can Med Assoc J* 149(9):1239-1243, 1993.
- 27- VELEZ-BOZA F., SANCHEZ R., VILDOSOLA B.: Epidemiología de las malformaciones letales en Venezuela, 1950-1986. *Gaceta Médica de Caracas*. 98(7, 8, 9):189-222, Julio-Septiembre, 1987.
- 28- WARKANY J.: Anencephaly en *Congenital Malformations*. p 189-200. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1971.