

República Dominicana  
UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRÍQUEZ UREÑA  
CEMADOJA

Residencia de Imagenología

FRECUENCIA DE HOLOPROSENCEFALIA EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS  
POR TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA EN CEMADOJA EN EL  
PERÍODO MAYO 2000-MAYO 2010



Trabajo de posgrado para optar por el título de especialista en:

**IMAGENOLOGÍA**

**Sustentado por:**

Dra. Alba Aurora Soto Guzmán

**Asesores:**

Dra. Magdalena Ortiz Andújar

Dra. Claridania Rodríguez

Los conceptos emitidos en la presente tesis de post grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Santo Domingo, Distrito Nacional  
2013

## **AGRADECIMIENTO**

Reconozco a Dios, porque en él son el Sí y el Amén. Todo esfuerzo que da fruto es porque él ha estado conmigo. Por inducir la voluntad para querer hacer el bien, así como por darme las fuerzas para emprender la parte más compleja de mi carrera y poder decir una vez más "Eben-Ezer": Hasta aquí Dios nos ha ayudado.

Dra. Magdalena Ortiz quien me dio la oportunidad de entrar a la escuela, facilitó mi estadía en la institución, quien me orientó pertinentemente en mi desarrollo profesional y con su dinamismo fomentó siempre el interés por sacar lo mejor de la radiología para dar así un buen diagnóstico, hoy por hoy le agradezco las temidas entregas de guardia.

A los integrantes de la escuela de Radiología en CEMADOJA, por su ayuda valiosa en mi formación como especialista, marcando así la diferencia.

Dra. Claridania Rodríguez quien como parte del equipo de investigación médica de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña me ha brindado ayuda y orientación necesarias para el correcto desarrollo de la investigación.

Agradezco a todas las personas que de alguna u otra forma me han ayudado con ideas, estímulo o cualquier otro recurso.

## **DEDICATORIA**

A mi familia, todo esfuerzo por ellos vale la pena.

A todo médico que tiene en alta estima a sus pacientes, que aunque cada vez menos, no por eso pasa desapercibida su labor abnegada y competente, sobre todo aquellos que trabajan con niños malformados.

## CONTENIDO

I. Introducción .....	1
II. Planteamiento del Problema .....	3
III. Objetivos .....	4
3.1 Objetivo General .....	4
3.2 Objetivos Especificos .....	4
IV. Marco Teórico .....	5
4.1 Embiología .....	5
4.2 Clasificación .....	6
4.2.1 Holoprosencefalia alobular .....	6
4.2.2 Holoprosencefalia semilobular .....	7
4.2.3 Holoprosencefalia lobular .....	8
4.2.4 Sintelencefalia .....	8
4.2.5 Otros Variantes .....	9
4.2.5.1 Displasia Septoóptica .....	9
4.2.5.2 Arrinencefalia .....	9
4.3 Incidencia .....	10
4.4 Etiología .....	10
4.5 Anomalías Asociadas a la Holoprosencefalia .....	12
4.5.1 Anomalías faciales .....	12
4.5.1.1 Ciclopía .....	12
4.5.1.2 Etmocefalia .....	12
4.5.1.3 Cebocefalia .....	12
4.5.1.4 Labio Leporino Medio .....	12
4.5.1.5 Dismorfismo Facial Menor Severo .....	12
4.5.2 Otras Anomalías .....	13
4.6 Diagnóstico .....	13
4.6.1 Prenatal .....	13
4.6.2 Postnatal .....	13
V. Hipótesis .....	15

VI. Operacionalización de las Variables .....	16
VII. Material y Métodos .....	17
7.1 Tipo de Estudio .....	17
7.2 Demarcación Geográfica .....	17
7.3 Población y Muestra .....	17
7.4 Criterios .....	17
7.4.1 Criterios de Inclusión .....	17
7.4.2 Criterios de Exclusión .....	18
7.5 Instrumentos de Recolección de la Información .....	18
7.6 Procedimiento .....	18
7.7 Plan de Tabulación y Análisis .....	19
7.8 Aspectos Éticos .....	19
VIII. Resultados .....	20
IX. Discusión .....	29
X. Conclusiones .....	32
XI. Recomendaciones .....	33
XII. Referencias .....	34
XIII. Anexos .....	39
13.1 Formulario .....	40
13.2 Cronograma .....	41
13.3 Costos y Recursos .....	42
13.4 Evaluación .....	43

## I. INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas cerebrales son un espectro de anomalías de índole diversa tan complejas como el propio sistema al cual pertenecen. Estas conforman un grupo de patologías que a nivel de la infancia son de gran importancia porque justo en esta etapa de la vida es cuando son y deben ser diagnosticadas.

Es muy importante conocer la secuencia de lesiones siendo posible que un mismo paciente presente lesiones múltiples y en diversos niveles del neuroeje, no obstante suele ser difícil diagnosticar el conjunto debido a afectación multisistémica.

Uno de los espectros más temidos es el correspondiente a las holoprosencefalias las cuales presentan factores asociados diversos entre las que se incluye la diabetes materna, el alcoholismo y la exposición al ácido retinoico.

En La actualidad y a nivel de imágenes no contamos en Latinoamérica con amplia bibliografía que trate de manera específica la frecuencia de malformaciones congénitas cerebrales sobre todo las holoprosencefalias y menos aun con la especificidad del enfoque tomográfico, siendo a la verdad, la aparición de estos casos algo raro y complejo. (25,26)

La propia escasez estadística sobre el tema revela la importancia de la realización del estudio dándonos una idea clara de cuán frecuentes son en nuestro país este tipo de enfermedades y al menos provocar el interés de acuerdo a los resultados obtenidos para la realización de investigaciones futuras acerca de las posibles causas de acuerdo al tipo de malformación registrada así como el uso de modalidades diagnósticas complementarias.

De todo el grupo de malformaciones cerebrales, en diversos estudios las holoprosencefalias son consideradas las más graves de las malformaciones tanto cerebrales como faciales. (12).

El abanico de malformaciones varía desde lesiones faciales simples a francamente deformantes e incompatibles con la vida. (13).

El pronóstico es sombrío ya que la mayoría de los casos mueren al nacer o tienen retardo mental de severidad variable (14). Por lo tanto es de importancia para su manejo postnatal la determinación del tipo y subtipo de malformación cerebral.

Los avances en dicho tema han ido en rápido crecimiento, en 1993 se ha sub-clasificado un cuarto tipo llamado variante inter-hemisférica de línea media o sintelencefalia (31) la cual consiste en una continuidad anormal de la línea media en las regiones frontales y parietales de los hemisferios cerebrales (12). Además de la estudiada trisomía 13 asociada claramente a la holoprosencefalia (30) se ha estudiado el papel del gen hedgehog como candidato responsable de la holoprosencefalia (22) así como las células de Cajal-Retzius y el Reelin (28). Estos hallazgos y cambios rápidos en el conocimiento y comprensión de dicha patología indican la necesidad de detección y reconocimiento a tiempo en relación a perspectiva distinta de su manejo en la actualidad.

A pesar de que el ultrasonido es de gran utilidad en la detección prenatal de la holoprosencefalia, ya que es un trastorno que aparece en el periodo de gastrulación embrionario, en nuestro medio existen limitaciones en su detección ya que muchas embarazadas aún no llevan un chequeo óptimo ultrasonográfico, por lo que muchos niños son diagnosticados en el periodo postnatal y por el costo y accesibilidad la tomografía sigue siendo un medio de abordaje frecuente para el diagnóstico de dichas malformaciones.

Es por eso que en aproximación a este trastorno consideramos de importancia de la determinación de la frecuencia de las holoprosencefalías lo cual nos abre las puertas para el manejo y asesoramiento genético.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de las malformaciones cerebrales congénitas los trastornos de la diverticulación y segmentación celular comprenden un grupo importante de patologías cerebrales en la infancia, con un abanico amplio de manifestaciones que se extienden desde hallazgos aparentemente asintomáticos, en ocasiones descubiertas como incidentales, que afectan severamente la calidad de vida del paciente con manifestaciones clínicas incapacitantes tales como convulsiones, retardo mental y otras que amenazan invariablemente la supervivencia del individuo, sin este lograr sobrepasar más allá del periodo de la infancia temprana .

Es de importancia por tanto tener en consideración que tal grupo de enfermedades van en aumento creciente por diversas causas de origen medio-ambiental y genético y que la determinación a tiempo pudiera promover la terapéutica precoz en los casos potencialmente tratables y en otros conocer la expectativa de vida de forma particular.

Ante tal espectro de enfermedades es importante el diagnóstico precoz, por lo que los estudios de imagen son de gran utilidad y en especial los de tomografía axial computarizada por su capacidad para discriminar lesiones del parénquima cerebral así como su costo relativamente bajo siendo fácil y frecuente en comparación con otros estudios de imagen la determinación por esta vía de malformaciones congénitas cerebrales ganando un amplio campo en medio de los galenos que constantemente indican este estudio como herramienta diagnóstica auxiliar en busca de dichas patologías.

Por lo antes expuesto nos hacemos las siguientes interrogantes:

1. ¿Cuál es la frecuencia de holoprosencefalia detectada por tomografía en CEMADOJA en el período Mayo 2000-Mayo 2010?
2. ¿Cuál es el tipo más frecuente de holoprosencefalia?

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General**

Determinar la frecuencia de holoprosencefalia en niños detectado por tomografía axial computarizada en el centro médico de amistad dominico-japonesa (CEMADOJA) en el período Mayo 2000-Mayo 2010.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

1. Establecer cuál tipo de holoprosencefalia es la más frecuente.
2. Verificar en cuál sexo predomina la holoprosencefalia.

## IV. MARCO TEÓRICO

La formación del encéfalo y la médula espinal recibe el nombre de inducción dorsal. Los dos estadios generales de la inducción dorsal son la neurulación primaria y secundaria. La primaria indica la formación del encéfalo y la porción superior de la columna vertebral; la secundaria corresponde a la formación de la porción distal de la columna vertebral. De la falla en la inducción dorsal derivan los trastornos de la diverticulación y segmentación, formación de surcos y migración celular de los cuales la holoprosencefalia constituye una anomalía compleja del desarrollo del cerebro anterior. Esta es considerada la anomalía estructural más común del desarrollo del cerebro anterior que conlleva a déficit neuronal y dimorfismo facial y del parénquima cerebral.

### 4.1 Embriología .

En la cuarta semana de gestación el tubo neural forma tres vesículas encefálicas primarias: el encéfalo anterior (prosencefalo), el encéfalo medio (mesencefalo) y el encéfalo posterior (rombencefalo). En la quinta semana, el cerebro anterior se divide a su vez en dos vesículas secundarias: el telencefalo y el diencefalo. El esbozo del telencefalo y del diencefalo se separa el día 32; la división parcial del telencefalo en dos hemisferios cerebrales se produce a finales de la quinta semana fetal. La falta completa o parcial de división del cerebro embrionario (prosencefalo) en hemisferios y lóbulos da por resultado la aparición de holoprosencefalías consideradas como un trastorno de la gastrulación. En ellas existe una falta de división lateral en hemisferios cerebrales distintos y de división transversa en diencefalo y telencefalo.

Las anomalías prosencefálicas están directamente relacionadas con el tejido mesenquimatoso del mesodermo precordial. Este tejido es el responsable de la división del telencefalo y del desarrollo de las estructuras faciales de la línea media. La mayoría de los pacientes con formas

moderadas o intensas de holoprosencefalia tienen también anomalías faciales.

## **4.2 Clasificación**

La holoprosencefalia se divide clásicamente en tres grupos, según el grado de segmentación cerebral, se mencionan en orden según el grado de separación cortical:

- holoprosencefalia alobar (la más intensa, se caracteriza por ausencia de separación difusa de la cortical).
- holoprosencefalia semilobular (moderadamente intensa, ausencia de separación de los lóbulos frontales).
- holoprosencefalia lobular (la forma más leve, con falta de separación de la zona basal de los lóbulos frontales.)
- Actualmente se añade una variante interhemisférica caracterizada por la no separación de la porción posterior de los lóbulos frontales y parietales que es la sintelencefalia.

La severidad de la malformación y el pronóstico se correlacionan con nivel de no disyunción.

El tipo lobar y la variante interhemisférica son relativamente leves en comparación con los daños craneofaciales y disfunción neurológica apreciados en las formas alobar y semilobar.

### **4.2.1 Holoprosencefalia alobular**

Al principio del desarrollo fetal es normal un aspecto holoprosencefálico del sistema ventricular. Hacia las 4 semanas de gestación, los ventrículos primitivos forman una única cavidad relativamente indiferenciada. En la forma más intensa de holoprosencefalia, se observa la persistencia de este monoventrículo central primitivo.

La holoprosencefalia se caracteriza por una falta casi completa de segmentación ventricular y hemisférica. El encéfalo es básicamente una holoesfera indiferenciada, con un monoventrículo central y los tálamos fusionados. Los estudios de diagnóstico por imagen muestran un borde de cerebro sin indicio alguno de segmentación que rodea una cavidad central ampliamente indiferenciada y ocupada por líquido cefalorraquídeo. No hay fisura longitudinal del cerebro, hoz del cerebro, ni cuerpo calloso. A menudo se encuentra un gran quiste posterior en la línea media que deberá ser diferenciado de la agenesia del cuerpo calloso, con un quiste interhemisférico dorsal del tercer ventrículo; en esta última anomalía, la fisura longitudinal del cerebro está completa, hay hoz y las astas o cuernos frontales tienen un aspecto bicorne.

En la mayoría de los casos se observan graves anomalías craneofaciales, como la ciclopía, con nariz rudimentaria desplazada (etmocefalia), y la cabeza de simio, con ausencia de nariz e intenso hipotelorismo (cebocefalia). Las anomalías extracraneales observadas son polidactilia, displasia renal, onfalocele e hidropesía. La mayoría de los recién nacidos con holoprosencefalia que mueren poco después del nacimiento tienen importantes malformaciones congénitas asociadas. Se han señalado varias anomalías cromosómicas en la ciclopía o la holoprosencefalia, sobretudo la trisomía 13. Se debe reconocer que la etiología es heterogénea en extremo y a aún se siguen investigando sus etiologías diversas. Otros teratógenos sugeridos incluyen la diabetes materna (200 veces mayor riesgo de holoprosencefalia), infección viral como la rubeola y el citomegalovirus, uso de etanol en el embarazo.

#### **4.2.2 Holoprosencefalia semilobular**

La holoprosencefalia semilobular es de intensidad intermedia. Existe un intento parcial, pero interrumpido de diverticulación cerebral. Es frecuente la presencia de un monoventrículo aproximadamente en forma de H con astas occipitales y temporales parcialmente desarrolladas. A menudo se ve una hoz del cerebro rudimentaria y una fisura longitudinal del cerebro

incompletamente formada, con fusión parcial o completa de los ganglios basales.

En general, las anomalías faciales están ausentes o son más leves que las asociadas a la holoprosencefalia globular. Las lesiones faciales que se ven habitualmente con grados diversos de holoprosencefalia semilobular son el hipotelorismo y el labio leporino central o lateral.

#### **4.2.3 Holoprosencefalia lobular**

En esta forma de holoprosencefalia, la división cerebral es casi completa. Los ventrículos están bien lobulados. La ausencia de membrana pelúcida presta una configuración cuadrada o en caja de las astas frontales. Se ve una separación de los ganglios basales. La fisura longitudinal del cerebro y la hoz del cerebro están casi completamente formadas, aunque pueden faltar sus partes más ántero-inferiores, y los lóbulos frontales pueden estar fusionados por debajo a través de la línea media. Puede haber una arteria cerebral anterior única.

Las vesículas ópticas y los bulbos olfatorios pueden ser hipoplásicos. Puede verse un hipotelorismo leve, pero las anomalías faciales graves son infrecuentes.

#### **4.2.4 Sintelencefalia**

Consiste en una anomalía de conexión de los hemisferios a nivel de la parte posterior de los lóbulos frontal y parietal con el resto de las porciones lobares hemisféricas mostrando separación adecuada. Desde la descripción inicial del primer caso reportado en 1993, diversos casos han sido reportados aunque no existe abundante investigación realizada al respecto y probablemente tenga un mecanismo embriogénico distinto al de las formas clásicas mencionadas. De todos modos comparten cosas en común como la separación inadecuada en dos hemisferios así como las anomalías en la circulación anterior y la estructura de la cisura de Silvio.

## **4.2.5 Otros Variantes**

### **4 2.5.1 Displasia Septoóptica**

La displasia septoóptica o síndrome de Morsier puede ser considerada como una forma muy leve de holoprosencefalia lobular. Sus componentes básicos son la ausencia o la disgenesia del septo pelúcido, asociada a hipoplasia del nervio óptico. En estos pacientes los estudios de diagnóstico por imagen muestran de forma típica unas astas frontales cuadradas, sin septo pelúcido que divida los ventrículos laterales.

Se han distinguido dos subtipos anatómicos de displasia septoóptica. Uno de ellos se asocia a esquizoencefalia. En este grupo los ventrículos son normales, hay un resto de septo pelúcido y la sustancia blanca de las radiaciones ópticas es normal. Los síntomas clínicos son convulsiones y alteraciones visuales. El segundo grupo no se asocia a esquizoencefalia, exhibe una hipoplasia difusa de la sustancia blanca con ventriculomegalia, tiene ausencia completa del septo pelúcido y clínicamente presenta síntomas típicos de disfunción hipotálamo-hipofisaria. La displasia o la ausencia de septo pelúcido se asocia también a otras anomalías cerebrales, como estenosis del acueducto, malformación de Chiari II, encefalocelos, agenesia del cuerpo calloso, porencefalia e hidranencefalia.

### **4.2.5.2 Arrinencefalia**

En la arrinencefalia los bulbos y los tractos olfatorios están ausentes. La resonancia magnética coronal muestra surcos olfatorios, pero no bulbos ni tractos olfatorios.

La arrinencefalia es en realidad un espectro de trastornos congénitos. Aunque puede presentarse una aplasia olfatoria aislada, por lo general forma parte de un complejo síndrome de malformación cerebral y somática. La mayoría de los casos de holoprosencefalia, aunque no todos se asocia a ausencia de bulbos y tractos olfatorios.

### **4.3 Incidencia**

La incidencia de la holoprosencefalia varía dependiendo del momento de la vida prenatal en que es estudiada mostrando una incidencia desde 40 por cada 10,000 abortos hasta 0.6 por cada 10,000 nacidos vivos. Esta disminución denota que la mayoría de los embriones o fetos con holoprosencefalia están destinados a ser eliminados a medida que avanza la edad gestacional.

### **4.4 Etiología**

La holoprosencefalia es de etiología variable así como la variabilidad de sus manifestaciones clínicas.

Ronen y colaboradores (15) postulan que la ingesta de alcohol en etapas tempranas del embarazo se asocia estrechamente con la aparición de esta anomalía.

Aunque la mayoría de los casos ocurre en forma esporádica se ha estudiado la asociación con ciertas aberraciones cromosómicas considerándose por algunos investigadores una franca enfermedad genética (22,24).

Algunos factores relacionados con la presencia de holoprosencefalia en humanos son la diabetes materna.

Teratógenos como la quinina, ácido retinoico, antiepilépticos, hipercolesterolemia materna, cortisona, virus como la rubeola y el citomegalovirus han sido reportados en casos de holoprosencefalia.

En ciertos grupos familiares puede ser heredada de forma autosómica recesiva así como de forma autosómica dominante.

Del 15 al 25 por ciento de los nacidos afectados con holoprosencefalia tienen un síndrome monogénico reconocido como Smith-Lemli-Opitz, así como las formas Pallister-Hall y Rubinstein-Taybi.

Entre las alteraciones cromosómicas las más comunes corresponden a trisomía 13 la cual ha sido reportada por múltiples investigadores. Del 24 al 45 por ciento con holoprosencefalia debida a trastorno cromosómico padece de trisomía 13,18 o 21 incluyendo anomalías en 13q, 18p, 7q36, 3p24, 2p21 y 21q22.3. Además se aprecia en triploidías como 69 XXX y 69 XXY.

Las mutaciones intragénicas determinadas en cuatro genes se han establecido como causantes de holoprosencefalia y son SHH (7q 36), SIX3 (2p21), ZIC2 (13q32) y TGIF (18p11.3).

La proteína SHH es un ligando para una proteína de adhesión transmembrana (PTC).El SHH se une a la PTC y este receptor interactúan con otros factores transcripcionales de la familia ZIC (factores transcripcionales zinc-señaladores homólogos a la droshophila). Estos factores translocan en el núcleo un complejo multiproteico y conducen a regulación de genes blanco del SHH indispensables en la formación de las estructuras craneofaciales incluyendo el ojo.

Del gen ZIC2, estudios en ratones muestran que este gen juega un papel importante en el cierre del tubo neural así como en la diferenciación de la porción rostral del embrión en desarrollo.

Para la determinación de las causas genéticas de la holoprosencefalia es recomendado la combinación de pruebas citogenéticas y moleculares.

## **4.5 Anomalías Asociadas a la Holoprosencefalia**

### **4.5.1 Anomalías Faciales**

#### **4.5.1.1 Ciclopía**

Es la alteración craneofacial más severa y se caracteriza por monoftalmía media, consistente en globos oculares total o casi totalmente fusionados. Anoftalmía referente a ausencia de estructuras nasales, prosbocis por encima del globo ocular presente o ausente el cual es un apéndice largo.

#### **4.5.1.2 Etmocefalia**

Hipotelorismo ocular marcado que no llega a constituir ciclopía como tal, es rara entre las formas severas y se asocia a pequeña prosbocis.

#### **4.5.1.3 Cebocefalia**

Nariz plana y pequeña con orificio nasal único terminado en dedo de guante. Se asocia a hipotelorismo y ojos pequeños.

#### **4.5.1.4 Labio Leporino Medio**

#### **4.5.1.5 Dismorfismo Facial Menor Severo**

Características variables incluyendo hipotelorismo ocular o nariz aplanada.

Labio leporino unilateral o bilateral.

## **4.5.2 Otras Anomalías**

La holoprosencalia puede existir en ausencia de alteraciones de la línea media.

Se aprecian anomalías en diversos sistemas siendo las más frecuentes las que involucran las extremidades tales como polidactilia, sindactilia, agenesia o hipoplasia del pulgar así como pie equino-varo.

## **4.6 Diagnóstico**

### **4.6.1 Prenatal**

El diagnóstico prenatal se basa principalmente en el estudio ultrasonográfico del cerebro fetal así como también en la búsqueda de anomalías faciales y extrafaciales asociadas. Aunque la sonografía es el método más comúnmente utilizado en el periodo prenatal, recientemente se ha utilizado la resonancia magnética y la tomografía axial computarizada. Antes de la semana nueve no pueden detectarse sonográficamente ya que en esta etapa sólo está desarrollado un monoventrículo.

### **4.6.2 Postnatal**

Se realizan estudios confirmatorios en caso de haberse realizado chequeo prenatal, las cuáles ofrecen mayor detalle anatómico y valoración de estructuras anómalas.

La sonografía se realiza en los casos en los que la ventana transfontanelar se encuentra disponible.

El abordaje tomográfico se realiza sobre todo con reconstrucción tridimensional sin ignorar el riesgo de sedación y radiación al paciente.

La resonancia magnética potenciada en difusión, presenta riesgos secundarios a la sedación del paciente.

Recientemente se utiliza la modalidad tridimensional para las características de los ventrículos y de las estructuras de la línea media.

El tipo alobar es la menos difícil de detectar teniendo como hallazgo el ventrículo único con ausencia de cuernos.

El cuerpo calloso y septum pellucidum están ausentes y el tercer ventrículo se encuentra obliterado debido a la fusión de los tálamos.

## **V. HIPÓTESIS**

La holoprosencefalia semilobar representa el tipo más frecuente de holoprosencefalia encontrada al realizar un estudio tomográfico.

## VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA
Sexo	Estado fenotipico condicionado geneticamente y que determina el género del individuo	Femenino Masculino	Nominal
Holoprosencefalia	Malformacion craneofacial que deriva de un fallo del desarrollo del cerebro anterior	-Alobar -Semilobar -Lobar -Sintelencefalia	Ordinal

## **VII. MATERIAL Y METODOS**

### **7.1 Tipo de Estudio**

Se realizó un estudio retro-prospectivo, para determinar la frecuencia de holoprosencefalia en niños detectado por tomografía axial computarizada de cráneo en el período de tiempo ya estimado.

### **7.2 Demarcación Geográfica**

El estudio fue realizado en el área de tomografía del departamento de imágenes del centro médico de amistad dominico-japonesa (CEMADOJA) institución que se encuentra localizada en la calle Federico Velásquez no.1, del Sector María Auxiliadora, Distrito Nacional al sur de la República Dominicana, durante el periodo Mayo 2000-Mayo 2010.

### **7.3 Población y Muestra**

El universo estuvo compuesto por todos los niños menores de 15 años de edad que asistieron a CEMADOJA a realizarse tomografía de cráneo a los cuales se les detectó una malformación cerebral.

La muestra queda representada por todos los niños menores de 15 años que presenten hallazgos tomográficos concluyentes de holoprosencefalia.

### **7.4 Criterios**

#### **7.4.1 Criterios de inclusión**

- Niños menores de 15 años que se realizaron tomografía de cráneo
- Niños con diagnóstico tomográfico concluyente.

#### **7.4.2 Criterios de Exclusión**

- Niños sin descripción tomográfica
- Niños sin diagnóstico
- Niños con estudio pendiente de reporte

#### **7.5 Instrumento de Recolección de la Información**

Diseñamos un formulario con las variables pertinentes al estudio el cual fuere visado por los asesores de la investigación.

Dicho formulario (ver anexos) permite recolectar el diagnóstico de los pacientes acorde a la fecha y características de los mismos.

#### **7.6 Procedimiento**

Se solicita a la jefa del departamento de imágenes de CEMADOJA Dra. Magdalena Ortiz, quien además funge como asesora de la investigación, el permiso para la realización de la investigación en la institución, además contamos con las facilidades provistas por el encargado de archivo Lic. Manuel Guzmán quien nos permitió en inicio de la investigación el acceso a la información almacenada en el sistema COSMOSALUD, luego el ingeniero Francisco Gálvez instaló el sistema COSMOSALUD en una de los salones docentes de la institución y además nos favoreció con la recuperación de la información de los pacientes cuyos datos no están almacenados en dicho sistema.

En los días laborales y no laborales desde el 5 de Febrero del 2010 hasta Julio del mismo año capturamos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Luego de recopilar toda la información procedimos a tabular la información clasificándola de acuerdo a diversos parámetros neuroradiológicos.

## **7.7 Plan de Tabulación y Análisis**

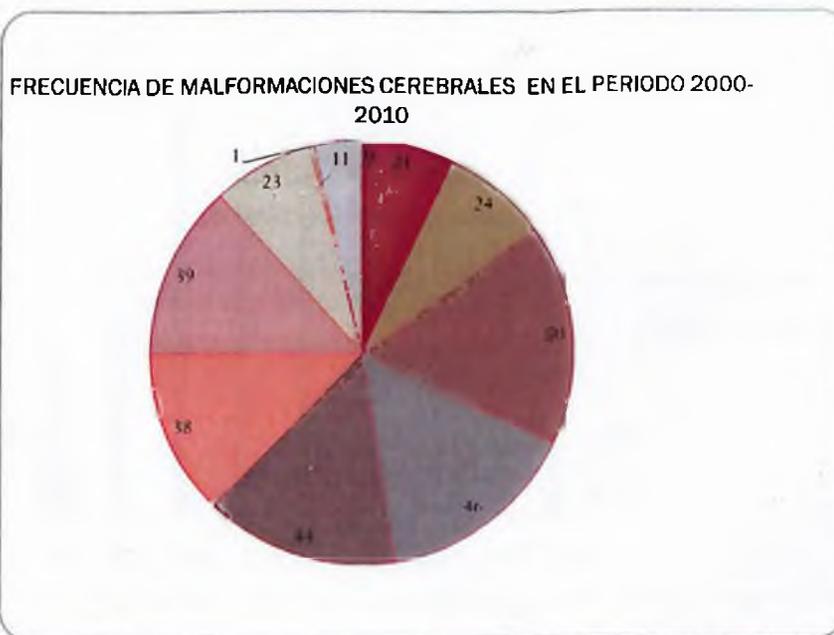
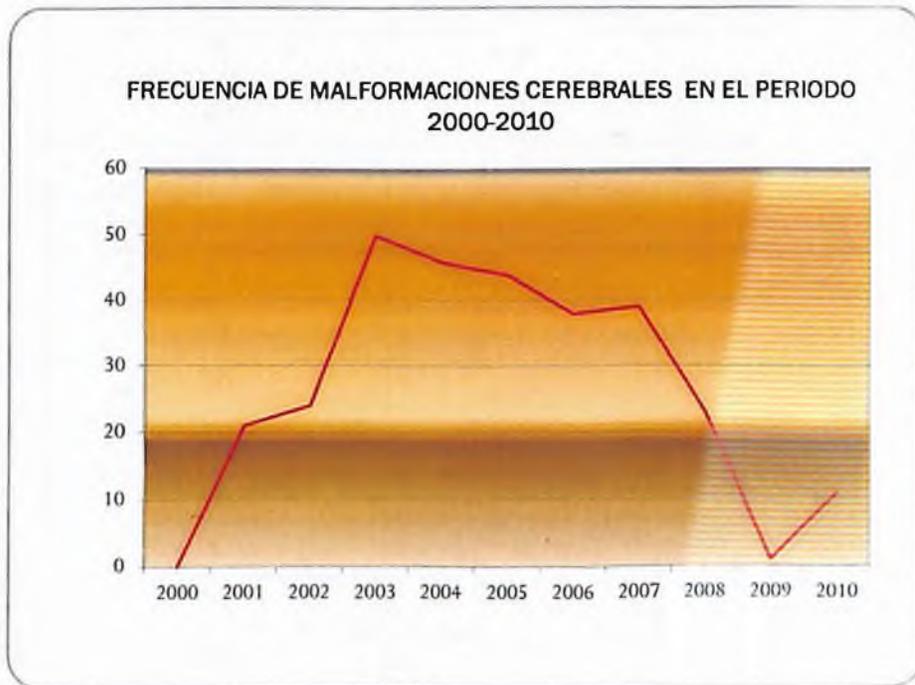
Los datos obtenidos se procesaron con el programa Excel y se presentaron en forma de cuadros y gráficos para su mejor interpretación y entendimiento.

## **7.8 Aspectos Éticos**

En el presente estudio se reserva la publicación del nombre del paciente o de sus progenitores.

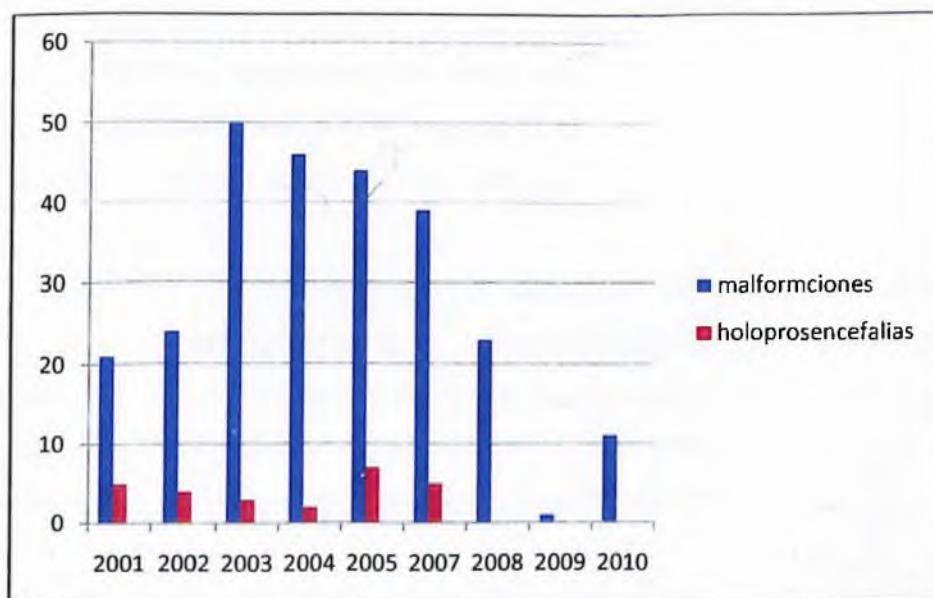
## VIII. RESULTADOS

### FRECUENCIA ANUAL DE MALFORMACIONES CEREBRALES



## FRECUENCIA ANUAL DE HOLOPROSENCEFALIAS EN RELACIÓN A LAS MALFORMACIONES CEREBRALES

ANO	TOTAL DE MALFORMACIONES CEREBRALES POR AÑO	CANTIDAD DE HOLOPROSENCEFALIA	POR CIENTO DE HOLOPROSENCEFALIA
2000	0	0	0
2001	21	5	23.81
2002	24	4	16.67
2003	50	3	6.00
2004	46	2	4.35
2005	44	7	15.91
2006	38	5	13.16
2007	39	0	0
2008	23	0	0
2009	1	0	0
2010	11	0	0
TOTAL	297	26	8.75



En el año 2000 no se reportaron casos de malformaciones cerebrales encontrándose solo 96 reportes tomográficos en niños, esto debido a fallo del sistema de captura de pacientes.

En el año 2001 se detectaron 21 casos de malformaciones cerebrales en niños de los que 5 correspondieron a holoprosencefalia lobar para un 23.8 por ciento, debido a limitantes del sistema de captura de datos encontramos los diagnósticos pertinentes con su respectiva descripción pero sin incluirse el sexo de los mismos.

En el año 2002 se detectaron 24 casos de malformaciones cerebrales en niños de los que 4 correspondieron a holoprosencefalia lobar para un 16.7 por ciento de las malformaciones de ese año, debido a limitantes del sistema de captura de datos encontramos los diagnósticos pertinentes con su respectiva descripción pero sin incluirse el sexo de los mismos.

En el 2003 se diagnosticaron 50 casos de malformaciones cerebrales en niños de los que 2 correspondieron a holoprosencefalia lobar y un caso de holoprosencefalia alobar todos estos casos en niñas representando un 6 por ciento de las malformaciones de ese año.

En el 2004 se detectaron 46 casos de malformaciones cerebrales de las que 2 correspondieron a holoprosencefalia alobar en varones, estos casos representan un 4.3 por ciento de las malformaciones en ese año.

Para el año 2005 se reportaron 44 casos de malformaciones cerebrales de los que 7 correspondieron a holoprosencefalias, (6 casos del tipo semilobar y un caso alobar) de los que 6 se reportaron en varones y un caso en una niña, esta última corresponde al tipo alobar, todos los casos representan un 15.9% de las malformaciones de ese año.

En el año 2006 se detectaron 38 casos de malformaciones cerebrales de los que 5 corresponden a holoprosencefalia lobar, todos diagnosticados en niñas.

En el año 2007 se diagnosticaron 39 casos de malformaciones cerebrales sin detectarse casos de holoprosencefalia.

En el año 2008 se diagnosticaron 23 casos de malformaciones cerebrales sin detectarse casos de holoprosencefalia.

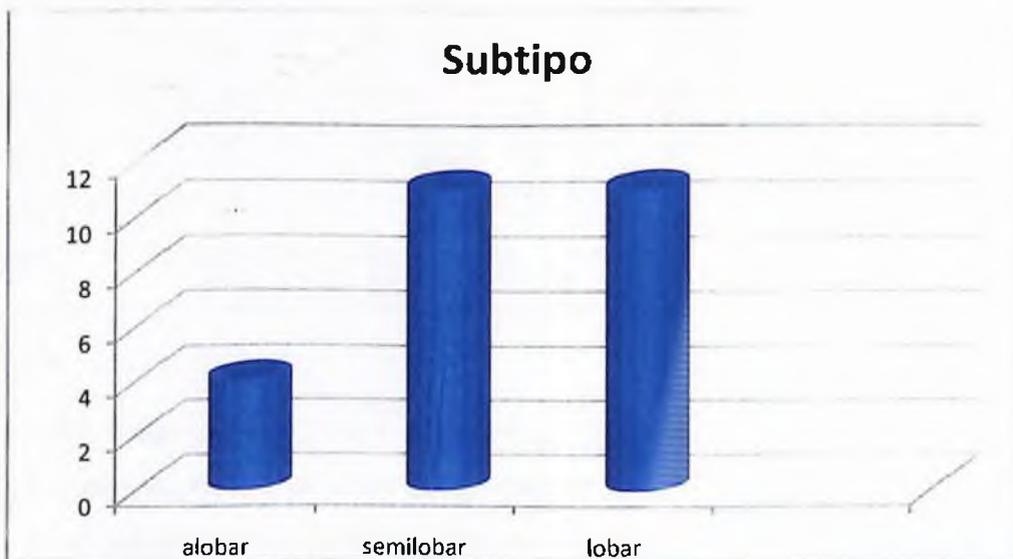
En el año 2009 se diagnosticó un solo caso de malformación cerebral sin detectarse casos de holoprosencefalia debido a fallo del sistema.

En la fracción estudiada del año 2010, en el período que va de Enero a Mayo, se diagnosticaron 11 casos de malformaciones cerebrales en niños sin detectarse casos de holoprosencefalia.

El total de las malformaciones cerebrales en niños es de 297 casos y los casos de holoprosencefalia suman 26 casos subdivididos en 16 casos de holoprosencefalia lobar, 6 casos para el subtipo semilobar y 4 casos de holoprosencefalia alobar.

## FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS DE HOLOPROSENCEFALIAS

SUBTIPO	FRECUENCIA	POR CIENTO
LOBAR	11	42.31
SEMILOBAR	11	42.31
ALOBAR	4	15.38
TOTAL	26	100



Durante los años de de estudio se identificaron un total de 26 casos de holoprosencefalia divididos en los tres grupos principales de la siguiente manera: 11 casos de holoprosencefalia lobar, representando un 42.31 por ciento de los casos de holoprosencefalia reportados, igualmente se detectaron 11 casos de holoprosencefalia semilobar con igual porcentaje, del tipo alobar se diagnosticaron cuatro casos para un 15.38 por ciento del total de holoprosencefalías.

## FRECUENCIA DE CADA SUBTIPO DE HOLOPROSENCEFALIA POR AÑO

AÑO	TOTAL DE HOLOPROSENCEFALIAS POR AÑO	LOBAR	POR CIENTO	SEMILOBAR	POR CIENTO	ALOBAR	POR CIENTO
2000	-	0	0	0	0	0	0
2001	5	5	100	0	0	0	0
2002	4	4	100	0	0	0	0
2003	3	2	66.66	0	0	1	33.33
2004	2	0	0	0	0	2	100
2005	7	0	0	6	85.71	1	14.29
2006	5	0	0	5	100	0	0
2007	0	0	0	0	0	0	0
2008	0	0	0	0	0	0	0
2009	0	0	0	0	0	0	0
2010	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	26	11	42.31	11	42.31	4	15.38

En este cuadro podemos observar que no se reportaron casos de holoprosencefalia en el año 2000, debido a limitaciones en la captura de datos de los pacientes, situación que se regularizó parcialmente en el 2001 y 2002 ya que aunque contamos con los casos, incluyendo edad y descripción diagnóstica no tenemos reporte del sexo de los pacientes, en el 2001 se identificaron 5 casos de holoprosencefalia lobar representando el 100 por ciento de todos los casos de ese año. En el 2002 se detectaron 5 casos de holoprosencefalia lobar para el 100 por ciento de los casos en ese año.

La información con que contamos del año 2003 en adelante es más completa y contando desde este año tenemos que en el 2003 se reportaron 3 casos de holoprosencefalia 2 casos del tipo lobar para un 66.66 por ciento del total de holoprosencefalia para este año y un caso alobar que representa un 33.33 por ciento.

En el año 2004 se diagnosticaron dos casos de holoprosencefalia alobar para un 100 por ciento de los casos de este año.

En el 2005 se registraron un total de 7 casos ,6 de ellos corresponden al subtipo semilobar para un 85.71 por ciento y un único caso alobar para un 14.29 por ciento del total de holoprosencefalias detectadas ese año.

En el año 2006 se detectaron 6 casos de holoprosencefalia semilobar correspondiendo a un 100 por ciento de las holoprosencefalias detectadas ese año.

En el año 2007, 2008 a pesar de detectarse malformaciones cerebrales en niños no se diagnosticaron casos de holoprosencefalia.

En el 2009 aconteció un fallo en el sistema de datos con pérdida de la información, solo se retuvo un caso de malformación cerebral en niños sin diagnostico determinado de holoprosencefalia.

En el 2010 en su periodo Enero-Mayo no se reportaron casos de holoprosencefalia.

**DETERMINACION DE LA FRECUENCIA DE HOLOPROSENCEFALIA POR  
AÑO SEGÚN EL SEXO**

<b>AÑO</b>	<b>TOTAL DE HOLOPROSENCEFALIAS POR AÑO</b>	<b>FEMENINO</b>	<b>MASCULINO</b>
2000	-	0	0
2001	5	0	0
2002	4	0	0
2003	3	3	0
2004	2	0	2
2005	7	1	6
2006	5	5	0
2007	0	0	0
2008	0	0	0
2009	0	0	0
2010	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>9</b>	<b>8</b>

Debido a las fallas del sistema ya mencionadas anteriormente, a pesar de diagnosticarse 9 casos de holoprosencefalia entre en 2001 y el 2002 no tenemos la expresión del genero por lo cual no lo pudimos mostrar en el presente trabajo.

En el 2003 se reportaron 3 casos los cuales correspondieron al sexo femenino.

En el 2004 se detectaron 2 casos del sexo masculino.

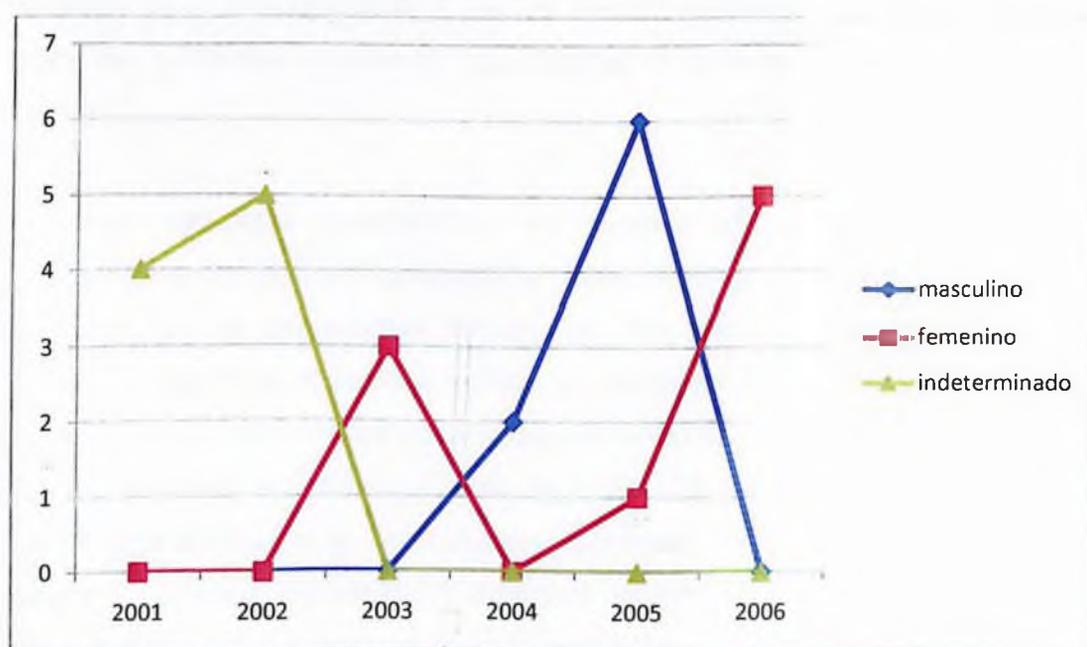
En el 2005 se diagnosticó un caso del sexo femenino y 6 del sexo masculino.

En el 2006 se reportaron 5 casos del sexo femenino.

El total de casos en el sexo femenino fue de 9 y en el sexo masculino de 8. En 9 casos no se determinó el sexo.

## DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DEL SUBTIPO DE HOLOPROSENCEFALIA SEGÚN EL SEXO

TIPO DE HOLOPROSENCEFALIA	TOTAL CASOS	FEMENINO	POR CIENTO	MASCULINO	POR CIENTO	NO DETERMINADO	POR CIENTO
LOBAR	11	2	18.18	0	0	9	81.8
SEMILOBAR	11	5	45.45	6	54.55	0	0
ALOBAR	4	2	50.00	2	50.00	0	0
TOTAL	26	9	34.62	8	30.77	9	34.62



De los 11 casos de holoprosencefalia lobar 2 de ellos se diagnosticaron en el sexo femenino para un 18.18 por ciento y 9 casos sin determinación de sexo para un 81.8 por ciento. De 11 casos de holoprosencefalia semilobar 5 del sexo femenino para un 45.45 por ciento y 6 del sexo masculino para un 54.55 por ciento. Del total de 4 casos para la holoprosencefalia alobar se detectaron 2 para cada sexo para un 50 por ciento para cada género.

Del total de casos, 9 del sexo femenino para un 34.62 por ciento y 8 del sexo masculino para un 30.77 por ciento.

## IX. DISCUSIÓN

A lo largo del periodo de estudio que incluye 10 años, se detectaron 297 casos de niños con malformaciones cerebrales, con las fallas del sistema sabemos que el número real es mayor aunque desconocido y de este universo podemos sustraer una muestra de 26 pacientes diagnosticados con los subtipos clásicos de holoprosencefalia.

Existe una cuarta variante por malformación de la inducción dorsal que es la sintelencefalia la cual no está incluida en la clasificación que utilizamos para la distribución en subtipos de holoprosencefalías ya que no era conocida ni citada en la bibliografía de la que se disponía en la institución durante los años de formación académica que incluye el periodo de realización del estudio.

Los hallazgos encontrados en nuestro grupo de estudio, son comparables con datos encontrados en otras investigaciones, en un estudio realizado en la universidad federal de Rio de Janeiro acerca de la epidemiología de la holoprosencefalia <sup>(35)</sup>, denotaron que según su revisión del caso, la prevalencia era variable dependiendo de si se estudiaba al recién nacido, al infante o al feto con tasas de 1 por 10,000 o tan altas como 40-50 por 10,000 verificadas en dos estudios japoneses realizados en abortos, y de acuerdo a la etapa en estudio y detección temprana es de gran valor el uso de la sonografía prenatal para el diagnóstico de estos casos lo cual no deber ser subestimado debido al mal pronóstico acarreado en muchos casos. Un estudio realizado en Italia, publicado en el 2008 con 963 casos de holoprosencefalia registró una prevalencia global de 1,31 por cada 10,000 nacimientos y señalaron que no existen grandes diferencias en la prevalencia total de la HPE entre las poblaciones estudiadas que podrían ser útiles para generar hipótesis etiológicas <sup>(23)</sup>.

Por otra parte en el periodo 1997-2001 en el hospital Ramón Sarda de Argentina el subtipo alobar fue el más frecuente con 18 casos que representaron un 62 por ciento, a diferencia de nuestro estudio, siendo este

subtipo el menos frecuente con 4 casos detectados para un 15.38 por ciento y este dato es explicado por su complejidad así como por la severidad de sus hallazgos debido a que muchos de estos casos conllevan a interrupción temprana del embarazo. En otro estudio realizado en Arabia Saudita en el periodo 2001-2010, de 248 niños con malformación del sistema nervioso central, 12 mostraron holoprosencefalia,<sup>(34)</sup> en nuestro estudio de 297 niños con malformación cerebral 26 mostraron hallazgos para holoprosenciaia lo cual mostro un número mayor de casos.

En términos globales las holoprosencefalias representan en este estudio un 8.75 por ciento de todos los casos de malformaciones cerebrales siendo un poco mayor que el 3 por ciento en un estudio de frecuencia de patología neurología en estudios de cráneo por tomografía computarizada en el hospital general de México publicado en el 2008 por los anales de radiología de México.

Respecto a la investigación sobre el caso en República Dominicana el registro dominicano de malformaciones congénitas empieza su actividad en el año 1988 aglutinando datos de los hospitales Luis E. Aybar, Robert Reid y San Lorenzo de Los Mina encontrándose una incidencia de defectos no especificados del tubo neural de un 0.2 por ciento que incluye la aparición de anencefalia y encefalocele, para la fecha aun no se había reportado en este registro casos de holoprosencefalia. En el periodo 1984-1997 se estudian 82 casos de trastornos del tubo neural que incluye los mielomeningoceles pero sin casos estudiados de holoprosencefalia siendo escasa la investigación en el presente sobre estas patologías.

Refiriéndonos a la forma de llegar al diagnóstico, la solicitud de estudio tomográfico carece por lo general de historia clínica y mucho menos inclusión de datos neurológicos por lo que desde el punto de vista radiológico se carece de una adecuada comprensión de cuales datos puedan ser de mayor relevancia para el clínico y además quedando inconclusa la realización de comparaciones entre las imágenes y la detección de causas genéticas para el adecuado asesoramiento. Al realizar la tomografía (aunque en nuestro caso

sin dificultad se llegó al diagnóstico con un equipo de un solo detector), es importante la consideración de que la opción multicorte es adecuada en casos que requieren análisis morfológico, como lo señala Pachajoa en un estudio realizado con tomografía multicorte en feto con ciclopía (13). Pero a pesar de esto, los avances tecnológicos más recientes ponen en evidencia en particular en los pacientes con holoprosencefalia que las imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión y tractografía (36) demuestran la falla de la inducción ventral así como la fusión anormal de varios fascículos de la sustancia blanca en el cerebro y el tallo encefálico por lo que aunque la tomografía a pesar de los riesgos de radiación no muestra limitantes en la detección de la patología analizada, no obstante en su detalle anatómico y aportes en la demostración de estructura fina anómala la resonancia magnética es claramente superior.

## **X. CONCLUSIONES**

La holoprosencefalia es una anomalía del desarrollo del cerebro anterior durante la cuarta semana de gestación que provoca daños severos del encéfalo.

En la investigación que realizamos pudimos encontrar que de 297 niños con malformaciones cerebrales 26 mostraron holoprosencefalia representando un 8.75 por ciento de todas las malformaciones cerebrales.

Los subtipos lobar y semilobar mostraron 11 casos cada uno para un 42.31 por ciento.

El tipo alobar se detectó en 4 casos para un 15.38 por ciento.

El año con más casos detectados fue el 2005 con 7 casos detectados.

No existe predominancia de relevancia por sexo.

## **XI. RECOMENDACIONES**

Realizar seguimiento temprano del embarazo para detección de anomalías cerebrales tales como la holoprosencefalia.

Desarrollar un sistema nacional moderno para crear un listado de pacientes ya diagnosticados para proveer sobre todo a los científicos investigadores un conocimiento claro del número real de casos.

Desarrollar un protocolo diagnóstico de seguimiento que incluya imágenes tridimensionales por sonografía, cortes tomográficos con multi-detector y resonancia magnética por difusión para la evaluación de los pacientes.

## XII. REFERENCIAS

1. Pérez-Higueras A. Neuroradiología neonatal y malformativa: Malformaciones encefálicas congénitas e hidrocefalia congénita. En: Pedrosa C, Casanova-Gómez R. Diagnóstico por imagen. 2ª ed., Madrid (España): McGraw-Hill S.A., 2004: 977-1002.
2. Osborn A. Desarrollo cerebral y malformaciones congénitas. Neuroradiología Diagnostica. Missouri, (E.U.A): Editorial Mosby-Year Book, Inc., 1994: 3-64.
3. Taveras J, Wood E. Congenital anomalies. Diagnostic Neuroradiology. Baltimore, (E.U.A): Waverly Press, Inc. 1976: 43-65.
4. Wolfgang D. Brain disorders. Radiology Review Manual. 5ª ed. Filadelfia, (E.U.A): Editorial Mosby-Year Book Inc, 2003:257-321.
5. Grossman R, Yousem D. Trastornos congénitos del cerebro y la médula espinal. Neuroradiología. 2a ed, (E.U.A):2007: 411-467.
6. Donnelly L, Jones B, OHara S, Anton C, Benton C, Westra C, *et al.* Congenital Malformations. Diagnostic imaging, Pediatrics. Utah, (E.U.A) Editorial Amirsys Inc., 2008: 6-42.
7. Thomas, S, Faerber E, Fitz C, Kuhn J, Effman E, Condon V, *et al*, Congenital Brain Malformations. Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging. 9ª edición. Philadelphia (E.U.A): Elsevier Inc, 1993:506-528.
8. Armstrong D, Atkinson D, Atlas S, Avelallemant R, Baker K, Baum R, *et al*, Malformaciones encefálicas pediátricas. Resonancia Magnética. 3a. ed., Nebraska (E.U.A): Editorial Mosby Inc., 2000: 1403-1424.

9. Donnelly L, O Hara S, Westra S, Blaser S. Pocket Radiologist Pediatrics. Utah, (E.U.A): Amirsys Inc., 2002: 293-300.
10. Weissleder R, Rieumont M, Wittenberg J. Neurologic imaging. Primer of Diagnostic Imaging. 2a ed. Missouri (E.U.A) Editorial Mosby, 1994: 454-535.
11. Osborn A, Blaser S, Salzman K, Katzman G, Provenzale J, Castillo M, *et al*, Congenital Malformation Section. Diagnostic Imaging Brain. 5a ed., Utah, (E.U.A) 2005: 8-74.
12. Mantilla J, Gutiérrez H, Hernández L. Descripción clínica y anatomopatológica de dos casos de holoprosencefalia. Medicas UIS. Bucaramanga, (Colombia). 2008: 103-109.
13. Pachajoa H, Isaza L. Use of 3d multislice CT in the study of a fetus with ciclopía. Int J. Morphol. (Colombia. 30(1): 88-93, 2012.
14. Haratz N, Monteagudo A. Perspectivas en holoprosencefalia. Gac med Caracas, (Venezuela). 1995, 103 (4): 305-315.
15. Ronen G, Andrew W. Holoprosencephaly as possible embryonic alcohol effect. Am J Med Genet. St. Johns (Canada): 1991:151.
16. Wolfgang A, Meiselbach V. 3-D reconstruction of a human fetus with combined holoprosencephaly and cyclopia. Head face Med. 2009: Vol.5.
17. Cohen M, Shiota K. Teratogenesis of holoprosencephaly. Am J Med Genet. 2002; 109:1-15. (Pub Med).
18. Krauss R. Holoprosencephaly: new models, new insights. Expert Rev Mol Med. 2007; 9:1-17. (Pub Med).

19. Fernandez M, Herbert J. The ups and downs of holoprosencephaly: dorsal versus ventral patterning forces. *Clinic Genet. New York (USA)*:2008; 73 (5):413-423. (Pub Med).
20. Johnson V. Holoprosencephaly: a developmental field defect. *Am J Med Genet. South Dakota (USA)*: 1989; 34:254-264. (Pub Med).
21. Yamada S. Embryonic holoprosencephaly: pathology and phenotypic variability. *Congenit Anom. Kyoto, (Japan)*: 2006; 46:164-171. (Pub Med).
22. Belloni E, Muenke M, *et al.* Identification of Sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nat Genet. Ontario, (Canada)*: 1996; 14:353-346.
23. Leoncini E, Baranello G, *et al.* Frequency of holoprosencephaly in the international Clearinghouse Birth Defect Surveillance Systems: searching for population variations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. Roma (Italia)*:2008; 585-591.
24. Taniguchi A, Anderson A. Loss of Tgif function causes holoprosencephaly by disrupting the SHH signaling pathway. *PLoS Genet. Virginia (USA)*: 2012;8 (2)
25. Suarez F, Prieto J. Complejo agnatia holoprosencefalia: informe de caso. *Colombia Medica. (Colombia)*:2007; 38 (3).
26. Oviedo P, Ruoti C, Mendoza L, Ontano M, Irala L. Diagnostico prenatal del complejo agnatia holoprosencefalia. Instituto de investigación de ciencias de la salud. Asunción (Paraguay): 2011:54-59.

27. Raam M, Benjamin D, Muenke M. Holoprosencephaly: A Guide to Diagnosis and Clinical Management. *Indian Pediatrics*. (USA):2011; 48:457-466.
28. Piñol G, Mauri-Lieda J, Rumia J, Carreño M, de la Puerta I, Mostacero-Miguel E. Alteraciones de la migración neuronal: una causa de epilepsia fármaco resistente curable. *Revista de Neurología*. Barcelona (España):2006; 43 (1):20-24.
29. Rodríguez P, Dena E, Basile B, Gavito A, Fuentes M, Madrid M, Jiménez J. Frecuencia de patología neurológica en estudios de cráneo por Tomografía Computarizada en el Hospital General de México. *Anales de Radiología México*. Distrito Federal (México): 2008; 4:225-231.
30. Carrasco M, Lizana M, Marcos A. Holoprosencefalia asociada a diastematomielia como causa de paraparesia congénita. *Anales españoles de pediatría*. (España): 1997;46:613-616.
31. Simon E, Hevner R, *et al*. The Middle Interhemispheric Variant of Holoprosencephaly. *American Journal of Neuroradiology*. Philadelphia (EUA):2002; 23:151-155.
32. Muller F, O'Rahilly R. Mediobasal prosencephalic defects, including holoprosencephaly and cyclopia, in relation to the development of the human forebrain. *Am J Anat*. California (EUA):1989; 185:391-414.
33. Simon E; Hevner R, Pinter J, *et al*. The dorsal cyst in holoprosencephaly and the role of the thalamus in its formation. *Neuroradiology*. Filadelfia (EUA):2001; 43:787-791.
34. Hakami WS, Majeed-Saidan. The incidence and spectrum of central nervous system malformation in newborns over a decade (2001-2010) in

the central region of Saudi Arabia Saudi med Journal. (Arabia Saudita): 2011; 32(11): 1137-42.

35. Orioli M, Castilla E. Epidemiology of holoprosencephaly: Prevalence and risk factors. K Med Genet. (Brazil). 2010; 154 (1): 13-21.

36. Ortiz B, Diego E. Aplicación clínica de las imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión y tractografía en un niño con holoprosencefalia. Imágenes en Biomedicina. (Colombia). 2011; 31:164-7.

## **XIII. ANEXOS**

13.1. Formulario

13.2. Cronograma

13.3. Costos y recursos

13.4. Evaluación

### 13.1. FORMULARIO

CASO/FECHA	EDAD	SEXO	DX	
			HALLAZGOS TC	HX
CASO/FECHA	EDAD	SEXO	DX	
			HALLAZGOS TC	HX
CASO/FECHA	EDAD	SEXO	DX	
			HALLAZGOS TC	HX
CASO/FECHA	EDAD	SEXO	DX	
			HALLAZGOS TC	HX
CASO/FECHA	EDAD	SEXO	DX	
			HALLAZGOS TC	HX
CASO/FECHA	EDAD	SEXO	DX	
			HALLAZGOS TC	HX
CASO/FECHA	EDAD	SEXO	DX	
			HALLAZGOS TC	HX
CASO/FECHA	EDAD	SEXO	DX	
			HALLAZGOS TC	HX

## 13.2. CRONOGRAMA

<i>Variables</i>	<i>Tiempo: 2009-2010</i>
<i>Selección del tema</i>	Septiembre-octubre 2009
<i>Búsqueda de información bibliográfica</i>	Septiembre2009- abril, 2010
<i>Solicitud aprobación del tema</i>	Diciembre, 2009
<i>Entrenamiento para la puesta en práctica del estudio</i>	Enero,2010
<i>Prueba piloto preliminar del formulario</i>	Febrero,2010
<i>Proceso de coordinación y selección de los casos a incluir en el estudio.</i>	Febrero, 2010
<i>Llenado de los formularios</i>	Febrero-2010
<i>Tabulación de los datos</i>	Diciembre-Febrero 2013
<i>Redacción del informe</i>	Febrero-Marzo 2013
<i>Revisión del informe (preliminar)</i>	Marzo 2013
<i>Revisión definitiva del informe</i>	Marzo 2013
<i>Presentación preliminar a los asesores</i>	Marzo 2013
<i>Entrega al hospital</i>	Abril 2013
<i>Presentación al jurado evaluador</i>	Abril 2013
<i>Entrega final a la universidad</i>	Abril 2013

2009-2013

### 13.3. COSTOS Y RECURSOS

Una sustentante Dos asesores (clínico y metodológico) Archivistas y digitadores			
<b>13.3.2 Equipos y Materiales</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio</b>	<b>Total</b>
Papel Bond 20 (8 ½ x 11)	2 resmas	120.00	240.00
Folders	15 unidades	5.00	75.00
Lapices	6 unidades	3.00	18.00
Bolígrafos	6 unidades	10.00	60.00
Sacapuntas	2	5.00	10.00
Computadoras Hardware: Pentium(R) 4 Dell CPU 3.0 GHz; 2.99 GHz,256 MB RAM. Impresora Scanner: Epson Expression 1640 XM Software: Microsoft Windows XP professional version2002 service pack 3, Windows Vista y 7 Microsoft Office 2003 y 7 MSN Internet service Presentación: Cartuchos HP 45 A Calculadoras			
	3 unidades	500.00	1,500.00
	2 unidades	150.00	300.00
<b>13.3.3 Información</b>			
Adquisición de libros	5 unidades		20,000.00
Revistas	3 unidades		3,500.00
Otros documentos	5 unidades		5,000.00
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
<b>13.3.4 Económicos</b>			
Papelería (copias)	430 hojas		430.00
Encuadernación	3 tomos		2,430.00
Alimentación			
Transporte			
Imprevistos			
<b>Total</b>			<b>33,563.00</b>

13.4. Evaluación

Sustentante

\_\_\_\_\_  
Dr. Alba Aurora Soto Guzmán

Asesores:

\_\_\_\_\_  
Dr. Magdalena Ortiz (Clínico)

\_\_\_\_\_  
Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Jurado

Autoridades:

\_\_\_\_\_  
Coordinador de la Residencia

\_\_\_\_\_  
Dra. Magdalena Ortiz Andújar  
Jefe Departamento de Imagen

\_\_\_\_\_  
Dr. Edison Félix Félix  
Jefe de Enseñanza

\_\_\_\_\_  
Dr. Eduardo García  
Director de la Escuela de Medicina

\_\_\_\_\_  
Dr. José Javier Asilis Zaiter  
Decano de la Facultad de Ciencias  
De la Salud

Fecha de presentación:

8/3/2013

Calificación

90

República Dominicana