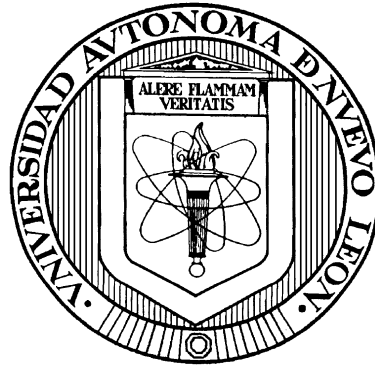


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS DEFECTOS DE TUBO
NEURAL 1999-2005 EN EL ESTADO DE NUEVO LEÓN**

Por

DRA. PATRICIA DEL CARMEN ARREDONDO VÁSQUEZ

Como requisito parcial para obtener el grado de

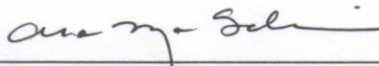
MAESTRÍA EN CIENCIAS con especialidad en

EPIDEMIOLOGÍA

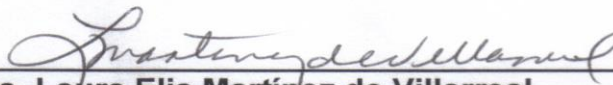
Marzo, 2007

**COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS DEFECTOS DE
TUBO NEURAL 1999-2005 EN EL ESTADO DE NUEVO LEÓN.**

Aprobación por la comisión de Tesis:



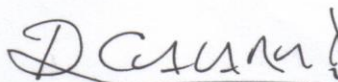
**Dra. S. P. Ana María Salinas Martínez
DIRECTORA DE TESIS**



**Dra. Laura Elia Martínez de Villarreal
CO-DIRECTORA DE TESIS**



**Dr. Francisco González Rodríguez
COMISIÓN DE TESIS**



**Dr. Dionicio Ángel Galarza Delgado
SUBDIRECTOR DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios nuestro señor por darme salud, fortaleza y la oportunidad que me ha dado de aprender, mejorar y de crecer junto a personas tan especiales para mí, así como permitirme ver culminada la meta propuesta (terminación de tesis).

Posteriormente quiero hacer mi agradecimiento a las siguientes personas:

- A la Dra. Laura Elia Martínez de Villarreal, Co-directora de Tesis que ha sido capaz de transmitirme su pasión por este tema (DTN), así como haberme permitido ser parte de su equipo de trabajo en las investigaciones, con el propósito de disminuir la discapacidad y mortalidad infantil. Quiero destacar el trato recibido por su parte y el cariño y comprensión mostrado en todo momento.
- Un agradecimiento especial a mi Directora de tesis y Profesora Dra. Ana María Salinas Martínez, por sus formidables clases, su paciencia, su constante apoyo y valiosa colaboración durante el desarrollo de esta tesis. Realmente creo que después de estos años, además de esta tesis, hemos conseguido crear una bonita amistad.
- Al Dr. Francisco González Guerrero miembro del comité de Tesis por sus acertadas observaciones para este trabajo y por los aportes académicos y amistosos.

- Quiero destacar a mi compañera de maestría Dra. Nydia Julia Marcos Daccarett, por brindarme su sincera amistad, así como su apoyo para no claudicar en la terminación de esta maestría.
- Al Dr. Ricardo Hernández Herrera Médico Pediatra del Hospital de Ginecoobstetricia del IMSS por su valiosa colaboración en la notificación de los casos de DTN que ocurrieron en ese Hospital, así como a cada uno de los miembros que conforman el Comité de Vigilancia y Prevención de los Defectos Congénitos.
- Además quiero expresar mi agradecimiento a todos los epidemiólogos jurisdiccionales que colaboraron en el seguimiento de las madres con productos con DTN, con la distribución y reporte de la administración de AF a las mujeres en edad fértil de población abierta.
- A los directivos de la Secretaría de Salud, por la beca otorgada para realizar los estudios correspondientes de posgrado. De igual forma deseo expresar mi agradecimiento a la Dra. Ma.de los Ángeles Mata Briceño Jefa del departamento de Epidemiología.
- También quisiera agradecer a todos los profesores que de alguna u otra forma han puesto su granito de arena contribuyendo a la realización de este trabajo.
- A todo el personal Departamento de Medicina Preventiva, por la colaboración prestada en todo momento (profesores y administrativo).

- Sin lugar a duda este trabajo no pudo haberse realizado sin la formación que durante estos años recibí en la Facultad de Medicina (U.A.N.L.). Gracias a todos los maestros que contribuyeron realmente en mi formación.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis con gran amor a mi esposo **Rodrigo Rodríguez Hernández**, y a mis hijas: **Adriana y Alejandra Rodríguez Arredondo** y son ellos quienes mejor me conocen y sabe lo gratificante que ha sido para mi llevar a cabo este proyecto. Muchas de las horas aquí invertidas se las he robado a ellos, y a pesar de ello me brindaron siempre el apoyo y cariño y soportaron mi desaparición en presencia y me relevaron en mis tareas domésticas.

A mi querida tía **Matilde Vázquez Trujillo** por darme ánimos para no dejar inconclusos los estudios de la maestría y ayudarme con la tarea de atender a mis hijas y esposo. Ella no pudo ver esta dedicatoria ya que no está en forma física con nosotros, pero sé que desde donde este, se sentirá orgullosa de mi por haber logrado otra meta en mi vida. En memoria de mi padre **Miguel Arredondo Ureña** y de mi abuelita **Amalia Trujillo de Vázquez**.

A mi madre **Ma. Luisa Viuda de Arredondo** y hermanos por compartir y dedicar gran parte de sus vidas conmigo y por darme aliento para la ardua tarea de caminar hacia la perspectiva de un nuevo día.

A mi familia y amigos quiero darle las gracias por haber estado a mi lado en todo momento respetando mi decisión.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO		Pág.
1.	INTRODUCCIÓN	
	1.1 Generalidades.....	1
	1.2 Antecedentes bibliográficos.....	4
	1.2.1. Definición.....	6
	1.2.2 Aspectos embriológicos.....	7
	1.2.3 Desarrollo cráneo caudal de la neurulación	14
	1.2.4 Etiología.....	18
	1.2.5 Factores de riesgo para DTN estudiados.....	20
	1.2.6 Epidemiología de las Malformaciones Congénitas.....	30
	1.2.7 Clasificación de los DTN.....	41
	1.2.8 Diagnóstico de DTN.....	47
	1.2.9 Justificación.....	48
2.	HIPÓTESIS.....	49
3.	OBJETIVOS	
	3.1 Objetivo general.....	50
	3.2 Objetivos específicos.....	50
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	
	4.1 Clasificación del diseño del estudio.....	51
	4.2 Población de estudio.....	51
	4.3 Técnica muestral.....	52
	4.4 Cálculo del tamaño de la muestra.....	52
	4.5 Variables del estudio.....	52
	4.5.1 Características del recién nacido.....	53
	4.5.2 Características relacionadas con la gestación	54
	4.5.3 Características de los padres.....	54
	4.6 Procedimientos.....	55
	4.7 Plan de análisis.....	55
	4.8 Aspectos éticos.....	56

CAPÍTULO		Pág.
5.	RESULTADOS.....	58
6.	DISCUSIÓN.....	73
7.	CONCLUSIONES.....	77
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	79
9.	ANEXOS	
A.	Cuestionario de Caso de defecto del tubo neural.....	89
B.	Seguimiento a Madres con producto con DTN.....	90
10.	RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	91

LISTA DE TABLAS

Tabla		Pág.
1.	Escolaridad, padres de hijos con DTN, Nuevo León 1999-2005.....	60
2.	Residencia habitual, madre de hijos con DTN, Nuevo León 1999-2005.....	61
3.	Sitios de atención del parto casos de DTN, Nuevo León 1999-2005.....	62
4.	Ingesta de ácido fólico por madres de casos de DTN según momento del embarazo y año, Nuevo León 1999-2005.....	63
5.	Mortalidad por DTN, Nuevo León 1999-2005.....	65

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Desarrollo y formación de los órganos en el período embrionario.....	8
2	Puntos de cierre del tubo neural de acuerdo a los criterios de Van Allen y col (33).....	53
3	Pesquisa y selección de casos de DTN para el estudio.....	57
4	Distribución de frecuencias de DTN según sexo, Nuevo León 1999- 2005.....	58
5	Distribución de frecuencias de DTN según orden de hermano, Nuevo León 1999-20005	59
6	Exposición a sustancias tóxicas, madres con hijos de DTN, Nuevo León 1999- 2005.....	59
7	Ocupación, madres de hijos con DTN, Nuevo León 1999-2005.....	60
8	Ocupación, padres de hijos con DTN, Nuevo León 1999-2005.....	61
9	Condición al nacimiento casos con DTN. Nuevo León 1999-2005.....	63
10	Prevalencia de DTN según tipo de defecto y año, Nuevo León 1999-2005.....	64
11	Tasa de mortalidad de DTN por año y tipo de defecto, Nuevo León 1999-2005.....	66
12	Tasa de mortalidad de DTN por año, Nuevo León 1999-2005.....	66
13	Tasa de prevalencia de DTN por grupo de cierre, Nuevo León 1999-2005.....	67
14	Prevalencia de DTN según el fallo de los distintos puntos de cierre, Nuevo León 1999-2005.....	68

15	Comparación de la sobrevida de casos de EB según año de nacimiento, Nuevo León 1999-2005.....	69
16	Comparación de la sobrevida de casos de EB según derechohabiencia, Nuevo León 1999-2005.....	70
17	Comparación de la sobrevida de casos de EB según escolaridad materna, Nuevo León 1999-2005.....	71
18	Comparación de la sobrevida de casos de EB según ocupación materna, Nuevo León 1999-2005.....	72

RESUMEN

PATRICIA DEL CARMEN
ARREDONDO VÁSQUEZ

Universidad Autónoma de Nuevo
León Facultad de Medicina

Número de páginas: 102

Fecha de graduación: Marzo 2007

COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS DEFECTOS DE TUBO NEURAL 1999-2005 EN EL ESTADO DE NUEVO LEÓN

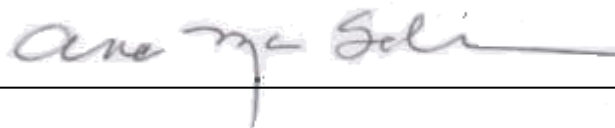
Candidata para el grado de
Maestría en Ciencias con
especialidad en Epidemiología

Área de Estudio: Epidemiología

Propósito y Método del Estudio: Los defectos de tubo neural (DTN) tienen alta prevalencia en nuestro país y representan un problema de salud pública. Nuevo León se distingue por contar a partir de 1999 con un sistema de Vigilancia Epidemiológica activa y pasiva. Sin embargo hasta el presente estudio, no se había sido analizado el comportamiento epidemiológico de DTN según el fallo de los distintos puntos de cierre y se desconocía la sobrevida de los niños con espina bífida.

Contribuciones y Conclusiones: Durante el periodo 1999-2005 se registró una tasa de DTN de 6.51 por 10 000 ($n=405$ casos). Las tasas de prevalencia y de mortalidad fueron menores en 2005 que en 1999 (10.4 vs. 4.5; y 7.2 vs. 2.2 por 10 000, respectivamente). Contrario a lo esperado se observó una mayor prevalencia de DTN en el grupo 2 (anencefalia) que en el grupo 1 (EB lumbar). El tiempo promedio de sobrevida con EB fue de 5.5 años y no se vio influenciada por sexo, escolaridad y ocupación materna, zona de residencia o derechohabiencia. Se recomienda implementar un registro equivalente en calidad y confiabilidad a otras malformaciones congénitas.

FIRMA DE ASESORA:



CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

Con el desarrollo económico, los defectos o malformaciones congénitas (MC) van adquiriendo más importancia desde el punto de vista de la salud pública (1) ya que repercuten en el núcleo familiar y en la sociedad. (2) Además que generan gastos excesivos en las instituciones. El estudio de las MC ha despertado gran interés en el ámbito mundial una vez que se ha podido disminuir las tasas de morbi-mortalidad por enfermedades infecciosas. (3) En un país en desarrollo puede predecirse un cambio en las causas de mortalidad infantil al aumentar la frecuencia relativa de las anomalías congénitas. Se considera que cuando un país alcanza cifras de mortalidad infantil de alrededor de un dígito, las MC pasan a ocupar el primer lugar entre sus causas. (4) El 89% de las 589 mil muertes por MC reportadas en el mundo durante 1990, se suscitaron en la región de América Latina y el Caribe. (5) En México, durante 1999, las MC ocuparon el decimosegundo lugar de la mortalidad general y constituyen la segunda causa de mortalidad infantil, atribuyéndoseles 25.7% de las muertes en menores de un año de edad (37 defunciones por 10 000 nacidos vivos) y son el principal motivo de hospitalización de niños en los países desarrollados. (6)

Aproximadamente la mitad de las anomalías incompatibles con la vida extrauterina se localizan en el sistema nervioso central e incluyen malformaciones tales como anencefalia, encefalocele y espina bífida (meningocele y mielomeningocele) que constituyen los defectos del tubo neural (DTN). (7) Estos se sitúan en el segundo lugar en frecuencia solo precedidos por los defectos del corazón, con una incidencia de 1 a 3 por 1 000 recién nacidos vivos (RNV). (8) Cada año, nacen en el mundo 500 000 niños con defectos del tubo neural. (9) Según el Atlas Mundial de Defectos Congénitos, basado en algunos registros hospitalarios de MC, en 1998 México tuvo la prevalencia de anencefalia más alta del mundo: 15.8 por 10 000 nacidos vivos. (10) Durante el periodo 1994-1997 en México y en estados como Nuevo León, que cuenta con uno de los mejores índices de desarrollo del país, los DTN ocuparon el segundo lugar como causa de mortalidad infantil (21%), precedido por las malformaciones congénitas del sistema circulatorio (42%) (11), y de 1994 a 1998 la tasa promedio de mortalidad por DTN observada en menores de un año fue de 9.0 por 10 000. (12)

Las controversias existentes sobre los DTN son múltiples. Aunque su patología se atribuye a un cierre anormal del tubo neural, algunos autores creen que un tubo neural cerrado se puede reabrir en algunos casos. (13) Frente al cierre único o de cremallera, la teoría del cierre múltiple del tubo neural explica mejor la heterogeneidad clínica y etiológica de estos defectos. (14) En cuanto a las causas, los DTN aislados se consideran multifactoriales, lo que supone que se producen por el efecto interactivo de múltiples genes (que confieren la

susceptibilidad genética) en presencia de diferentes factores ambientales (denominados factores de riesgo). Debido a la susceptibilidad genética, las parejas que ya han tenido un embarazo afectado tienen más riesgo (estimado entre un 3 y un 5%) de tener otro embarazo también afectado (recurrencia), y si son 2 hijos afectados aumenta hasta el 10%. (15) Uno de los principales avances en los últimos años con relación a las malformaciones congénitas es el hallazgo de que el ácido fólico puede prevenir alrededor del 70% de los casos (50 a 85%) de DTN. (16)

Superada la mortalidad neonatal, en la actualidad la supervivencia para la espina bífida es de 70% para el primer año y de 50 a 60% para los 5 años. (17) Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control, Atlanta EUA*) ocupa el tercer lugar en costos de atención médica entre las anomalías congénitas. (18) De las investigaciones hechas en México respecto de los DTN, se puede determinar que es escasa la investigación realizada en este tema, comparada con la de otros países, y que dicha investigación es en su mayoría solo abarca el registro de un pequeño porcentaje de hospitales, por lo que conlleva a cifras inferiores de los nacimientos producidos en esas regiones. (19) Nuevo León se distingue por contar a partir de 1999 con un Sistema de Vigilancia Epidemiológica activa y pasiva de los DTN para registro y prevención de casos con la administración de ácido fólico, sin embargo, no ha sido analizado el comportamiento epidemiológico de DTN de los últimos seis años en la totalidad de sus variables, ni tampoco la supervivencia de los niños con espina bífida al año de nacido. Considerando la importancia

que estas malformaciones tienen en nuestro Estado, no sólo por su frecuencia sino por el alto costo social, psicológico y económico que implica, este estudio propone no solamente comparar por año, las tasas de prevalencia y mortalidad por DTN, sino también por el fallo de los distintos puntos de cierre durante el periodo 1999-2005. La metodología del trabajo se basa en datos de niños con DTN que nacen en nuestro estado, lo que permitirá la estimación de las frecuencias, el seguimiento y la evaluación del impacto del programa preventivo de los DTN.

1.2 Antecedentes bibliográficos

Los defectos al nacimiento han acompañado al hombre durante toda su historia. Se tiene evidencia paleontológica y arqueológica de individuos con defectos de nacimiento, los cuales en su momento fueron considerados monstruos o dioses y posteriormente quedaron plasmados en el arte y en el folklore de los pueblos antiguos. Así es como han llegado a nuestros días ejemplos como el de los sátiros de la mitología grecorromana: sujetos mitad hombre mitad cabra con rabo y pezuñas, sugestivo de un individuo con espina bífida oculta y pie equino bilateral, una asociación frecuente. (20) Hasta tiempos bastante recientes, nos referíamos a las anomalías congénitas en humanos como:

- Monstruos: Varios defectos de blastogénesis, incluyendo gemelos acoplados, como demostraciones de la ira de Dios sobre una humanidad pecadora. El término «monstruos», afortunadamente, ha desaparecido.
- Malformaciones: Defectos de organogénesis.

- «Niños raros»: Defectos de fenogénesis.
- Deformidades: Anomalías secundarias de la forma tras una morfogénesis inicial básicamente normal. (21)

La historia de las malformaciones congénitas en el país la inicia el Dr. José María Vargas, cuando presenta su “Descripción de dos fetos monstruos unidos por el vientre, el 30 de noviembre de 1826”, publicado por el Dr. Laureano Villanueva en su biografía del Dr. Vargas, en 1883. El segundo estudio del cual tenemos noticias lo publica, en 1876, el Dr. José I. Torrealba, “Un caso de exencefalia”, y el tercero en 1877 del Dr. M. M. Ponte, sobre “Ausencia completa de vagina y útero. (22) No fue hasta después de las epidemias de rubéola en 1950 y 1958, y aún más en 1959, cuando se especificó que un agente tranquilizante (talidomida) era la causa de defectos en el crecimiento de las extremidades (focomelia), y se vio la necesidad de realizar investigaciones dirigidas a identificar las causas de los defectos al nacimiento.

1.2.1 Definiciones

Anomalías Congénitas

Las anomalías congénitas se refieren a las alteraciones del desarrollo que pueden ser anatómico funcionales, del crecimiento, maduración y metabólicas, que están presentes al nacimiento, en forma notoria o latente, que interfiere con la correcta adaptación del individuo al medio extrauterino en los aspectos biológicos, psíquicos y sociales, capaces o no de ocasionar la muerte o discapacidad para crecer y desarrollarse en las mejores condiciones, en algunas etapas del ciclo vital. (23)

Malformaciones

Las anomalías estructurales debidas a un defecto en el desarrollo de los órganos y estructuras se conocen como malformaciones. Estas pueden ser únicas o múltiples, mayores o menores: tanto las malformaciones mayores como las menores pueden aparecer como entidades aisladas o ser parte de un síndrome polimalformativo.

Deformación

Es un tipo, forma o posición anormal de parte o partes del cuerpo causados por fuerzas mecánicas. Una deformación ocurre con frecuencia antenatalmente como consecuencia de moldeamiento o compresión intrauterina. Estas fuerzas mecánicas pueden ser extrínsecas, como deformaciones uterinas, o intrínsecas, es decir del mismo feto, como miopatías, hipotonías, en general fetos con menor movilidad, líquido

amniótico escaso que impide los movimientos fetales, como por ejemplo en las agenesias renales.

Disrupción

Es un defecto estructural de un órgano o región del cuerpo como resultado de defecto en el tejido durante el desarrollo. Es causado por una fuerza intrínseca o interferencia interna que provoca una alteración del desarrollo o un daño vascular. Se ha considerado disruptiva causas extrínsecas como una infección, traumatismo o teratógeno.

Síndrome

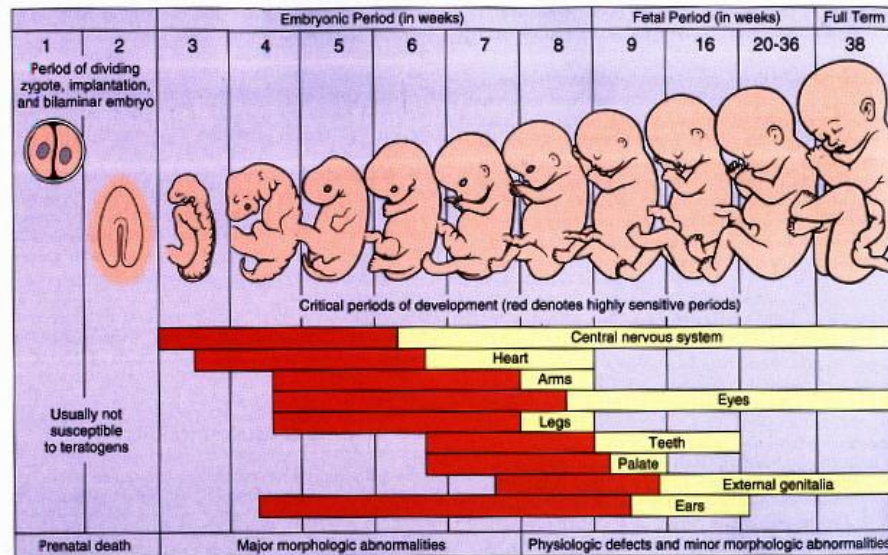
Son producidos por anomalías cromosómicas, defectos genéticos o factores externos, como infecciones maternas u otros teratógenos ambientales. La característica aquí es que una causa única actúa en las primeras fases del desarrollo embrionario, provocando alteraciones en varios órganos o sistemas. (24)

1.2.2 Aspectos embriológicos

En el período embrionario es donde se produce el desarrollo y formación de la mayor parte de los órganos. Este período es el de mayor susceptibilidad a la acción de agentes externos e internos capaces de producir malformaciones. (Figura 1). Sin embargo, existen algunos tejidos cuyo desarrollo es postnatal y desde ese punto de vista, las alteraciones que sufran pueden no estar

presentes al nacimiento.

Figura 1. Desarrollo y formación de los órganos en el período embrionario.



Entre los períodos críticos del desarrollo podemos mencionar:

- El sistema nervioso central es más susceptible entre la tercera y la sexta semana de gestación.
- Genitales externos, dientes y paladar presentan una susceptibilidad mayor entre la séptima y octava semana de gestación.
- Las malformaciones cardiacas se producen entre la cuarta y la sexta semana de desarrollo.
- El cierre del tubo neural en los humanos acontece durante la tercera y la cuarta semanas de la embriogénesis, (25) esto es, la quinta y la sexta semanas de amenorrea.

Los defectos del tubo neural (DTN) es un término que puede aplicarse a cualquier malformación del cerebro y de la médula espinal que ocurre durante el desarrollo. Ronald J. Lemire propone la división de los mismos entre anomalías de la neurulación y posteriores a la neurulación. (26)

Neurulación humana y anomalías derivadas

La neurulación es la formación del sistema nervioso en el embrión. Este proceso se divide en dos fases:

1. Neurulación primaria: plegamiento de la placa neural para construir el tubo neural (tubo neural primario). Resulta en la formación del cerebro y de la médula espinal.
2. Neurulación secundaria: formación y canalización del cordón neural (tubo neural secundario), estructuras caudal y distinta al tubo neural primario. Resulta en el desarrollo de la parte más caudal de la médula espinal.

Neurulación primaria

Al comenzar la tercera semana de desarrollo, el ectodermo es un disco aplanado, más ancho en la región cefálica que en la caudal (27). El sistema nervioso central se forma a partir del ectodermo y por medio de interacción tisular entre esta lámina, la notocorda y el mesodermo paraxial subyacente (inducción neural). (28) La inducción neural coincide probablemente en el tiempo con la gastrulación.

La gastrulación culmina en la formación del mesodermo y se inicia en la línea primitiva situada en la superficie del ectodermo o surco con un extremo cefálico o nódulo primitivo (de Hensen). Si observamos el proceso por medio de un corte que pase por la línea primitiva se aprecia que entre las capas ectodérmica y endodérmica se desarrolla una nueva hoja germinativa o mesodermo (embrión trilaminar). Se piensa que las células del ectodermo emigran en dirección a la línea primitiva y, al llegar allí, se desprenden por un proceso de invaginación. (27)

Las células invaginadas en la región de la fosita primitiva emigran en dirección cefálica hasta llegar a la lámina procordal, de forma que constituyen una prolongación a forma de tubo (prolongación cefálica o notocordal). En el decimoctavo día de desarrollo, la parte inferior de la prolongación notocordal se fusiona con el endodermo subyacente y en la zona de unión ambas capas se disgregan, la luz de la prolongación notocordal desaparece y la porción restante de esta estructura forma una lámina angosta de células, intercalada en el endodermo. Más tarde, las células notocordales proliferan y forman un cordón macizo o notocorda definitiva, que se separa del endodermo. (29)

Hacia el decimosétimo día, las células mesodérmicas próximas a la línea media proliferan y forman una masa engrosada de tejido o mesodermo paraxial. Al final de la tercera semana el mesodermo paraxial se separa en bloques segmentados de las células epitelioides o somitas. El primer par aparece en la porción cefálica del embrión, aproximadamente a los 20 días de desarrollo. Se

siguen formando en dirección caudal, de forma que a la quinta semana hay entre 22 y 24 pares. Los somitas son muy útiles para datar el embrión entre los 19 y 32 días aproximadamente. (30)

El primordio del sistema nervioso central se denomina placa neural, tiene forma de zapatilla y se presenta como un engrosamiento del ectodermo, que va hacia el encuentro de la línea primitiva y es más ancho en la región cefálica que en la caudal. Las células de la placa neural son el resultado de la transformación de las células pluripotenciales ectodérmicas. Lateralmente a la placa neural, el ectodermo forma un área de epitelio plano, que más tarde se convertirán en la epidermis.

Al finalizar la tercera semana de desarrollo, los bordes laterales de la placa neural se elevan en las áreas cervical, torácica, lumbar y sacra alta, en el límite entre la placa neural y el ectodermo superficial, mientras que la porción media da lugar al surco neural. Los pliegues neurales inician su fusión tras acercarse a la línea media, formando así el tubo neural. (29)

La elevación, el plegamiento y la convergencia de los pliegues neurales se explica mediante la existencia de tres bisagras: una central y dos dorsolaterales. (31) Estas bisagras precisan de una serie de cambios morfológicos de la células neuroepiteliales de la placa neural, a saber: paso de morfología cúbica a columnar (elongación de los microtúbulos intracelulares), y de columnar a cuneiforme (contracción de los haces apicales de actina). En la región craneal, los eventos son aún más complejos (32), la deformación inicial

de la placa neural genera pliegues neurales biconvexos que acotan un surco neural profundo. Por consiguiente, los extremos laterales han de sufrir un cambio abrupto de su orientación para inclinarse medialmente y converger hasta su fusión. La unión de los pliegues en la línea media dorsal hace que la continuidad de la placa neural con el ectodermo de la superficie se pierda y que el epitelio ectodérmico superficial de ambos lados converja en una única capa continua, de la misma forma que también se forma un tubo neural subyacente al plano cutáneo. La diferenciación de las células entre epidérmicas y neuronales se inicia justo antes de la fusión de ambos pliegues neurales y consiste en la aparición de protusiones superficiales celulares que se interdigitan más tarde al unirse los pliegues de ambos lados.

La zona intermedia entre el tubo neural y el ectodermo superficial da lugar a las células de la cresta neural. (29). Estas se desprenden en dirección cefalocaudal a partir del día vigésimo segundo de desarrollo y migran hacia distintas partes del cuerpo. Entonces, distinguimos la cresta neural cefálica (origina el esqueleto, el tejido conectivo, las neuronas y las células gliales faciales), los arcos faríngeos (dan lugar al timo, la dentina, los cartílagos laríngeos, los huesos maxilares y los huesos del oído medio), la cresta cardiaca (tejido conectivo y muscular de las grandes arterias y del septo cardíaco), la del tronco (melanocitos, ganglios de las raíces dorsales espinales, ganglios simpáticos, para-aórticos y médula suprarrenal) y la sacrovagal (ganglios parasimpáticos espláncnicos).

Neurulación secundaria

La neurulación secundaria constituye un proceso totalmente diferenciado de la neurulación primaria. Se inicia una vez que el neuroporo caudal se ha cerrado. La eminencia caudal, reconocible desde los 21-22 días de desarrollo, es una masa de células neuroectodérmicas que reemplaza gradualmente la línea primitiva y a los 28-30 días se sitúa entre el extremo caudal del neuroporo posterior y la membrana cloacal. La eminencia caudal da lugar a estructuras comparables a las formadas más rostralmente a partir de las tres hojas germinativas, es decir, sus derivados incluyen las porciones más distales del tubo digestivo, la notocorda, el filum terminale, el ventrículo Terminal, parte del cono medular, los vasos sanguíneos y los somitas más caudales. De la eminencia caudal procede el cordón neural (o tubo neural secundario), el primordio del sistema nervioso de la parte más caudal del cuerpo. Su canal central, que ya se halla presente a niveles más cefálicos como consecuencia de la neurulación primaria, se extiende dentro del cordón neural en continuidad. A los 30 días de desarrollo el cordón neural se halla en contacto con la superficie ectodérmica. Antes de desaparecer, la eminencia caudal genera los somitas más caudales que, más tarde, originan las vértebras sacras. La luz y el tejido neurales involucionan mientras que parte de la célula neuroectodérmicas secundarias evolucionan hacia un tejido fibroso (filum terminale) comparable y en cantidad con la capa marginal (la más periférica) del tubo neural primario. Si bien la neurulación primaria concluye a las cuatro-cinco semanas postovulatorias, la neurulación secundaria continúa al menos hasta siete semanas.

Al finalizar el periodo embrionario la medula espinal alcanza el extremo más distal del raquis, pero durante la primera mitad de la vida prenatal asciende hacia la región lumbar.

1.2.3 Desarrollo craneo caudal de la neurulación

La fusión de los pliegues neurales para formar el tubo neural primario se inicia en sitios distintos según dos teorías: la clásica o de la cremallera y la de los múltiples puntos de cierre.

Teoría de la cremallera

Este modelo surge del estudio de embriones humanos, complementado con los hallazgos procedentes de animales. Los pliegues neurales contactan primero en la región cervical entre el segundo y el sexto par de somitas, esto es, entre la parte más caudal del encéfalo (futuro mielencéfalo) y la medula espinal.

La fusión de los pliegues después tanto en dirección cefálica como caudal. Los extremos cefálico y caudal del tubo permanecen abiertos de forma temporal (neuroporo anterior y posterior). El neuroporo anterior se cierra aproximadamente en el estadio 11 de Carnegie (18 a 20 somitas, 23-26 días de desarrollo) y el posterior en el estadio 12 de Carnegie (25 somitas, 26-30 días de desarrollo). (30) Por consiguiente, el cierre del neuroporo anterior se produce a las 5+1 – 5+5 semanas y el cierre del posterior a las 5+5 – 6+2 semanas de amenorrea. El cierre anterior se completa mediante fusión

bidireccional que procede del mesencéfalo y el diencefalo por una parte y del telencéfalo adyacente a la placa quiasmática. Estos dos sitios de fusión se denominan labios dorsal y terminal del neuroporo anterior, respectivamente. Es posible que en la región del labio dorsal haya más de un punto de contacto y que la fusión del epitelio de superficie preceda a la del neuroepitelio. Al contrario, parece que en el labio terminal la fusión de ambos tipos de epitelio es simultánea. La fusión central en la zona del labio terminal da lugar a la lámina terminal (estructura anatómica entre el quiasma óptico y los hemisferios cerebrales). En el estadio 13 de Carnegie el tubo neural ya está cerrado, esto es, aislado de la cavidad amniótica, y lleno de líquido endocranio. Al exceder la producción de este líquido a su reabsorción, resulta en una expansión craneocaudal con el consiguiente ensanchamiento de los extremos cefálico. Otro factor que contribuye a la expansión es la cavidad mitótica. Los plexos coroideos no aportan líquido, ya que no aparece hasta dos semanas después, aproximadamente.

Teoría de los múltiples puntos de cierre

Van Allen y cols., establecieron una correspondencia entre los múltiples puntos de cierre observados en ratones con una serie de fetos humanos afectados por DTN. (33,34) Aunque se admite la posibilidad de la reapertura de un tubo neural previamente cerrado como causa de un pequeño número de DTN, el fallo de cierre del tubo neural es el mecanismo aceptado en la producción de los DTN (33). Frente a la teoría del cierre único o de cremallera, se ha afianzado la

teoría del cierre múltiple del tubo neural (35), estableciéndose 5 puntos de cierre en el humano. Por un lado, explica los distintos tipos clínicos de DTN (anencefalia, encefalocele, espina bífida alta y baja, cráneorraquisquisis) según el punto de cierre afectado, incluidos los DTN discontinuos en el mismo paciente. (36,37) Por otro, justifica su etiología heterogénea al suponer que puede existir un control génico diferente para los distintos cierres. Se han propuesto 5 puntos de cierre en el humano. (33)

La fusión del tubo neural craneal acontece en tres sitios y progresa a partir de cada punto, de forma que existen dos neuroporos anteriores. La fusión de los pliegues neurales correspondientes a la médula también es segmentaria. (38)

Entonces, los puntos de cierre son los que siguen

- El cierre 1 comienza a nivel de los somitas 1-3 y procede bidireccionalmente; caudalmente progresa hacia el neuroporo posterior y forma la médula espinal. En sentido anterior, el cierre llega más allá de las placodas óticas en el extremo posterior del rombencéfalo.
- El cierre 2 se inicia en la porción cefálica en la unión del prosencéfalo y mesencéfalo y progresa en dirección bidireccional. Caudalmente el cierre prosigue hasta el fin del extremo anterior del rombencéfalo, mientras que en dirección rostral progresa sobre la porción anterior del prosencéfalo, donde se encuentra con la parte caudal del cierre 3.
- El cierre 3 es unidireccional, adyacente al estomodeo y progresa caudalmente hasta encontrarse con el cierre 2.

- El cierre 4 se sitúa sobre el rombencéfalo, pero de forma diferente: los pliegues se aproximan pero no se fusionan como en los otros puntos, completándose el cierre por una membrana epitelial sobre esta área.
- El cierre 5 es el más caudal en la zona lumbosacra (entre L2-S2) y su fallo produce las espinas bífidas de esta localización. Últimamente se discute la existencia de este cierre 5 en el humano y se propone que es el extremo caudal del cierre 1 el que forma el neuroporo caudal, limitándose a 3 el total de cierres. (39)

La presencia de un defecto en el sitio 2 que determina denominarlo Anencefalia es letal, falleciendo en las primeras horas del nacimiento. La espina bífida resulta del fallo de la fusión rostral o caudal del cierre 1 y del cierre 5, de estas específicamente el Mielomeningocele debe ser operado en las primeras horas, si la lesión está íntegra, y no es posible su abordaje quirúrgico inmediato cuando el defecto está roto e infectado. (40) El encefalocele frontal y parietal se producen en las áreas de unión de los cierres 3-2 y 2-4, mientras que el occipital resulta de una fusión incompleta de la membrana del cierre 4. (33)

1.2.4 Etiología

Las causas de las malformaciones estructurales congénitas pueden ser:

- Genéticas
- Ambientales
- Multifactoriales
- Causa desconocida

Las malformaciones estructurales más frecuentes son las producidas por factores tanto genéticos como ambientales, que son distintas en los diferentes individuos. Un mismo factor puede producir un defecto en un determinado individuo y no hacerlo en otro. Hay una susceptibilidad genética para que se presente una malformación específica. Entre las causas genéticas se encuentran aquellas asociadas a aberraciones cromosómicas, mutaciones genéticas y multifactoriales. Los factores ambientales pueden ser clasificados de acuerdo a su naturaleza como: químicos, físicos y biológicos.

Causa desconocida

Existe un grupo de malformaciones congénitas cuya etiología aún no ha sido establecida. Mucho se ha avanzado en la actualidad por medio de la genética molecular, del mapeo génico y en la identificación de los genes responsables y del mecanismo por el cual se produce el defecto. Se ha identificado factores de transcripción y de crecimiento que estarían provocando o previniendo la aparición de la anomalía. El periodo de exposición importante para que se produzcan los efectos teratogénicos durante el embarazo, también llamado

ventana crítica de exposición, puede ser muy específico. El periodo de sensibilidad máxima difiere para cada órgano y depende, en su mayor parte, del periodo de organogénesis máxima. En la especie humana, el sistema nervioso presenta, junto con el corazón, la sensibilidad más temprana. (41)

El periodo de mayor vulnerabilidad para que ocurran los DTN es entre los días 15 y 30, debido a que el cierre del tubo neural ocurre entre el día 23 y 26 para el neuroporo cefálico y el 26 y 30 para el neuroporo caudal. De investigaciones existentes se desprende que hay factores de riesgo tanto genéticos como ambientales relacionados con los defectos del tubo neural. (42) Sin embargo, se cree que los tipos más comunes de defectos del tubo neural son de origen multifactorial, cosa que ocurre frente a una predisposición genética favorable a la malformación, cuyo desencadenante es un factor de riesgo ambiental. Hasta la fecha, los DTN se han vinculado con varios factores de riesgo, entre ellas se mencionan: exposición teratógena por parte del padre y de la madre, diabetes mellitus insulino dependiente, obesidad materna, enfermedades infecciosas en los tres primeros meses de gestación, deficiencia de ácido fólico o uso de medicamentos antagonistas de folatos, como los anticonvulsivantes (ácido valpróico y carbamacepina) (43) en los tres primeros meses de la gestación. Desde el punto de vista genético, es muy importante la consanguinidad, pues los progenitores pueden compartir varios genes autosómicos que predispongan al desarrollo de los DTN.

Hay reporte que la recurrencia se presenta en padres con hijo previo de DTN de 3-5 % y si son 2 hijos aumenta hasta en un 10 %. (15)

1.2.5 Factores de riesgo para DTN estudiados

El mayor logro en la investigación sobre los factores que intervienen en los DTN es la demostración de su prevención a través del suplemento con ácido fólico y multivitamínicos en la etapa periconcepcional. El efecto protector del ácido fólico ha llevado a los investigadores a buscar variantes de uno o más genes candidatos involucrados en el metabolismo del ácido fólico, defectos que podrían evitarse con la ingesta periconcepcional de ácido fólico.(44,45)

Los fibroblastos de fetos con DTN presentan, con mayor frecuencia, una mutación genética relacionada con termolabilidad de la enzima 5,10 metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR), sobre todo con espina bífida. (46,47) La enzima MTHFR cataliza la reducción del 5,10 metilendetrahidrofolato a 5 metil-tetrahidrofolato, precursor de una cadena de reacciones de metilación de sustancias de interés biológico y en la metilación y síntesis del ácido desoxiribonucleico (ADN). En 1994 Goyette y colaboradores (48) aislaron el gen que codifica para la enzima MTHFR, y Frost y colaboradores (1995) (49) aislaron una variación polimórfica en la posición 677 del nucleótido que involucra el cambio de una base C a T, resultando en una sustitución de valina (GTC) por alanina (GCC), lo que resulta en una enzima termo-lábil. Las personas con esta variante termolábil de MTHFR tienen una reducción del 50% en la actividad enzimática, elevada homocisteína sérica, folato sérico por abajo de lo normal. (50)

Asimismo, se ha informado que la suplementación de ácido fólico puede bajar la homocisteína plasmática en personas con esta variante genética. (50) Como los DTN se han asociado a anomalías en la homocisteína (51,52) y la suplementación con ácido fólico disminuye la homocisteína sérica en adultos con la variante termo-lábil de MTHFR, es posible que uno de los mecanismos biológicos en el que se basa el efecto protector del ácido fólico, se relacione con esta variante.

El ácido fólico.- Concepto y estructura química

La Dra. Lucy Wills, médica británica y su asistente M. M. Metha describió por primera vez en 1930 al folato como un factor curativo de la anemia carencial en la mujer embarazada. (53) Desde entonces se ha acumulado una voluminosa información sobre los folatos (incluidos los compuestos de folato naturales y el ácido fólico sintético en las vitaminas y los alimentos enriquecidos) que los vincula con las malformaciones congénitas. Folatos es el término genérico que se utiliza para denominar una vitamina hidrosoluble del grupo B, que interviene en las reacciones de transferencia de radicales monocarbonados. La denominación de ácido fólico (AF) se introdujo en 1941 y procede del latín “folium” u hoja, puesto que abunda en los vegetales de hoja verde. Pocos años más tarde, esta vitamina se sintetizó en forma de pteroil monoglutamato, que es la forma más oxidada y termoestable, por lo tanto, es la que se utiliza en la mayoría de suplementos vitamínicos y en la fortificación de alimentos. A estas sustancias se les dieron varios nombres como:

- Factor de fermentación de *Lactobacillus Casei*

- Factor de eluato de norita (necesario para el *Lactobacillus cassei*)
- Vitamina M (necesaria para la hematopoyesis del mono)
- Vitamina Bc
- Vitamina B9
- Vitamina B10
- Vitamina B11
- Factores R, S y U (necesarios para el pollo)
- Factor SLR (necesarios para el *Streptococcus lactis R.*).(54)

El ácido fólico.- Absorción, transporte, almacenamiento y eliminación

En la naturaleza hay hasta 150 coenzimas distintos de los folatos. (55) Las fuentes alimentarias más ricas en folatos son los vegetales de hoja verde, el zumo de naranja, las legumbres, el hígado y los riñones. En los alimentos, los folatos están en forma de poliglutamatos. Como todas las vitaminas, es necesaria para la vida en pequeñas cantidades y debe ingerirse con los alimentos, ya que el organismo humano es incapaz de sintetizarla. Su carácter hidrosoluble hace que se disuelva en el agua de cocción de los alimentos donde permanece inalterado, porque no es una sustancia termolábil.

La fórmula química del AF es la siguiente:

* 2-amino-4-hidroxi-6-metil-pteridina + para-aminobenzóico (PABA) + ácido L-glutámico.

* Ácido pterico + Ácido L-glutámico.

* Ácido pteroilglutámico.

El folato, es una vitamina que se considera un nutriente esencial. Existen bacterias productoras del mismo en el intestino humano, pero las cantidades que logran sintetizar no alcanzan ni remotamente para satisfacer las necesidades diarias de folato. (56) El AF ingresa en el organismo a través de los alimentos que contienen folatos, se liberan como poliglutamatos (pteroil-poliglutamatos). Por acción de conjugasas pasan a monoglutamatos que luego son reducidos a tetrahidrofólico (THF) y a metil-folatos por medio de reductasas. Como el ácido fólico sintético ya está en la forma de monoglutamato, tiene mayor biodisponibilidad que las formas naturales. El folato en esta forma sufre una reducción de entre 20% y 30% por acción del calor y la cocción. Las formas naturales de folato también son susceptibles a la destrucción por cocción o por procesamiento, lo que reduce de hecho el nivel de folato ingerido con los alimentos. (57)

El papel fundamental del AF es el de actuar como una coenzima necesaria para formar varios compuestos clave como son:

- Formación de nucleoproteínas, necesarias en la división celular y en la transmisión de rasgos hereditarios.
- Participación en la síntesis de tiamina, vitamina necesaria en la formación de la nucleoproteína del ADN.
- El AF desempeña el papel de transporte básico del grupo C, para la formación del grupo hemo, proteína de la hemoglobina.

El AF es de fácil absorción en el sistema gastrointestinal y llevado por la sangre a los tejidos, se almacena principalmente en el hígado y es excretado por la orina y heces fecales. La excreción de esta vitamina se hace en promedio de 40 μg . por la orina y por las heces de 400 μg . diarios; aunque esta última fracción es fundamentalmente de origen bacteriano-intestinal. Hace unos 30 años, los niveles de folato en las mujeres en edad reproductiva se convirtieron en un nuevo tema en la prevención de las malformaciones fetales y neonatales. (58)

El ácido fólico.- Niveles de ácido fólico en suero

Existen dos indicadores usados para medir el AF en la sangre, uno es el encontrado en suero y el otro, dentro de los eritrocitos. Los niveles de folatos en suero menores de 3 ng/ml son considerados como deficientes, mientras que niveles de folatos intraeritrocitarios menores de 160 ng/ml indican una deficiencia. (54)

El ácido fólico.- Funciones

Es bien conocido el papel de los folatos en la hematopoyesis y la proliferación celular. Por tal motivo el AF ha sido utilizado en el tratamiento de las anemias macrocíticas del humano, en dosis que van de 0.05 a 15 mg/día, tanto por vía oral como parenteral. La macrocitosis es más frecuente durante el embarazo, principalmente en el tercer trimestre y se conoce como anemia macrocítica del embarazo. Esta anemia es completamente diferente de la anemia perniciosa

severa que ocurre tardíamente, secundaria a la deficiencia de vitamina B12, la cual es extremadamente rara durante el embarazo.

Existen dos efectos biológicos generales e importantes de los folatos. En primer lugar, los folatos actúan como cofactores para las enzimas que participan en la biosíntesis del ADN y ARN. Los requerimientos de folatos se incrementan dramáticamente durante los períodos de rápido crecimiento del feto, por lo tanto cuando existe deficiencia de folatos, la síntesis de ADN es inhibida y las células son incapaces de elaborar suficiente ADN para la mitosis, produciendo crecimiento celular limitado y/o desequilibrado seguido de la muerte celular.

En segundo lugar, los folatos participan en el aporte de grupos de metilo al ciclo de la metilación. Una alteración en este proceso ocasiona hiperhomocisteinemia y la disminución de la metionina, y su derivado la S adenosil metionina, principal donador de grupos metilo, por lo tanto las células no son capaces de metilar al ADN y regular la expresión de genes. En un estudio realizado en 1979 por Rolschau J. Y Cols. en Dinamarca, se observó una relación directa entre la administración de 5 mg. de AF como complemento en el embarazo y el peso del recién nacido y de la placenta, resultando que los recién nacidos de madres a las que se les administró el AF ganaron hasta un 12.7% más de peso. (54)

El ácido fólico.- Requerimientos

La deficiencia de AF es una de las más frecuentes en los países desarrollados, siendo los sectores más vulnerables los adolescentes, los gestantes, las madres lactantes y los ancianos. Los humanos dependen completamente del

aporte exógeno de folatos. Los folatos naturales de la dieta son menos biodisponibles que los sintéticos (AF y folínico).(59) Partiendo de las investigaciones, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (Atlanta, Georgia, USA) estima que si todas las mujeres en condiciones de quedar embarazadas consumieran diariamente 400 µg. de AF, se podría prevenir del 50% al 70% del total de casos de espina bífida y anencefalia, (8) y para su recurrencia (antecedentes de un hijo con DTN), si la dosis es 10 veces mayor: 4.0 mg diarios (15,59,60,61,62,63). Este efecto protector podría no sólo estar limitado a disminuir la ocurrencia de los defectos del tubo neural, sino también de otros defectos congénitos

El ácido fólico.- Enfermedades gestacionales

El metabolismo del folato se ha estudiado con referencia a distintas anomalías congénitas aparte de los DTN y a un amplio espectro de enfermedades propias de la gestación. La protección que ejercen los folatos contra las fisuras labio palatinas, la reducción de extremidades, las malformaciones nefro-urológicas y las cardiopatías congénitas.

El ácido fólico.- Papel del metabolismo del folato en la etiopatogenia de los defectos del tubo neural

En 1976 se publicó el primer trabajo que relacionó directamente los DTN con el status de folatos. Smithells y cols (58) hallaron niveles de folato eritrocitario y sérico inferiores con respecto a los controles en las madres de seis niños con

DTN (uno de ellos “sólo” era microcéfalo), aunque la diferencia fue significativa sólo para el eritrocitario. El papel de los folatos se ve avalado por la mayor frecuencia de DTN en los hijos de las madres de condición socioeconómica baja (64) consumidora de una dieta pobre y poco variada (58). Shaw y cols., del California Birth Defects Monitoring Program, investigaron si cualquier ingesta periconcepcional de folatos procedentes de suplementos o de la dieta protegía de tener un hijo con un DTN. Es su estudio de casos y controles incluyeron 549 madres de casos y 540 controles (el 88% de las candidatas iniciales participaron en el estudio). Las mujeres que ingirieron suplementos farmacológicos con AF durante los tres meses previos a la concepción tuvieron un riesgo menor de tener una gestación afectada por un DTN (razón de momios=RM: 0.65, IC 95% 0.45-0.94). El consumo de folatos de la dieta, independientemente de la cantidad ingerida diariamente, también resultó ser protector contra los DTN (RM= 0.60, IC 95% 0.46-0.79). La RM fue superior para las hispanas, mujeres con mayor nivel de instrucción y las que tomaron más de 227 mg de folatos diario. Los autores también detectaron una relación inversamente proporcional entre ser portadora de un hijo con DTN y la ingesta diaria de folatos tanto procedentes de la dieta como de suplementos vitamínicos. Este estudio, al igual que otros detallados previamente, puede presentar un sesgo de memoria. El estudio que se realizó en China, es de cohortes (aunque algunos lo califican como de intervención en comunidades) (65) y, según un proyecto aprobado por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades y la Universidad Médica de Beijing. El estudio fue de base poblacional y se realizó en la provincia de Hebei (Norte de China) con

prevalencias de DTN en torno al 5-6% de los nacimientos y en dos provincias del Sur de China (Zhejiang y Jiangsu) con una prevalencia aproximada del 1% de los nacimientos. Se registraron las mujeres que se preparaban para el matrimonio entre octubre de 1993 y septiembre de 1995 y que estaban embarazadas en algún momento entre el 1 de octubre de 1993 y el 31 de diciembre de 1996. La cohorte incluyó aquellas mujeres cuyos fetos se pudieron examinar con el objeto de averiguar si eran o no portadores de un DTN. Como en aquel país es costumbre que las mujeres que van a casarse se sometan a una exploración premarital, se aprovechó esta visita para proponerles el inicio de la ingesta diaria de comprimidos con 0.4 mg de AF hasta el final del primer trimestre de embarazo. Como cada envase contenía 31 comprimidos con AF, al final de cada mes los trabajadores sanitarios rurales anotaban el número de pastillas que no se habían tomado y se registraban las fechas de última regla. Según la cronología de toma de los suplementos, las participantes se clasificaron en los siguientes grupos:

- Uso periconcepcional: inicio antes de la fecha de última regla y continuación hasta el final del primer trimestre.
- Uso tardío: inicio durante el primer trimestre pero después de la fecha de última regla.
- Abandono precoz: inicio y conclusión del tratamiento antes de la fecha de última regla.
- No usuarias: mujeres que rehúsan tomar AF o que al captarse están ya en su segundo trimestre de embarazo.

- Inclasificables: no hay datos suficientes para adscribir a la participante a uno u otro grupo.
- Se identificó un subgrupo de mujeres que tomaron más del 80% de los comprimidos asignados con el fin de escrutar el efecto óptimo de los suplementos con AF.

Los DTN fueron diagnosticados por tres pediatras que desconocían si la mujer había tomado o no AF y se contabilizaron en gestiones a partir de 20 semanas. Se consideraron DTN la anencefalia, la espina bífida, la iniencefalia, la cráneorraquisquisis, y el encefalocele.

Las mujeres que tomaron AF eran dos años más jóvenes que las que no lo tomaron y eran primigestas con mayor frecuencia, mientras que para el resto de variables escrutadas (nivel de instrucción, etnia, índice de Quetelet y ocupación) no se hallaron diferencias significativas. El 70% de las mujeres de la provincia del Norte y el 53% de las mujeres de la provincias del Sur tomaron suplementos periconcepcionales, pero la provincia del Norte siguió registrando prevalencias de DTN superiores al Sur una reducción de riesgo de DTN según la cronología real de los suplementos se acercaba a la cronología recomendada. Entonces, el consumo periconcepcional de AF disminuyó la frecuencia de DTN tanto en las regiones chinas de baja como alta prevalencia, aunque la reducción de riesgo es superior en el grupo de participantes más cumplidoras y en las áreas de alta incidencia.

En 1998, el Laboratorio de Genética y Malformaciones Congénitas del departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L. y los Servicios de Salud de Nuevo León, realizaron diversos estudios de investigación en las madres que tuvieron un producto con estos defectos en 1997. De estos factores causales descritos en la literatura, dos parecen explicar la inmensa mayoría de nuestros casos.

a) Los niveles bajos de AF, tanto plasmáticos, como intracelular, son más frecuentes en las mujeres con antecedentes de un producto con DTN.

b) La prevalencia del defecto genético de la enzima MTHFR es mucho mayor en las mujeres que dieron a luz productos con DTN que los que no tenían este antecedentes (40% vs. 9.1% $p < 0.05$). Estos estudios demostraron que la deficiencia de AF y la mutación genética de enzima son los factores más determinantes para la expresión de un DTN en la población de Nuevo León.

(66)

El AF ha mostrado su efectividad en la prevención de dos terceras partes de DTN, tanto de las recurrencias como de la incidencia, lo cual es relevante si tenemos en cuenta que el 95% de los afectados por DTN son hijos de mujeres sin antecedentes familiares. (67) Por lo tanto, la prevención primaria de las MC debe ser una prioridad dentro de las políticas de salud. (68)

1.2.6 Epidemiología de las Malformaciones Congénitas

Jeniceck y Cléroutx definen la epidemiología como ciencia del razonamiento objetivo en la medicina y otras ciencias de la salud, aplicado en la descripción

de los fenómenos de salud, a la explicación de su etiología y a la búsqueda de los métodos de intervención más eficaces. (69) La teratología es decir, el estudio de las malformaciones congénitas, esta marcada por tres importantes estudios. En primer lugar, el de Schwalbe (1906), referido en su libro “Tratado de las Malformaciones de los Hombres y de los Animales”, en segundo el de Greg (1943) con la descripción de la rubéola como agente embriopático y finalmente con el de Lenz (1962) con la referencia de las catástrofes provocadas por la talidomida. (20)

Los registros de las MC surgen en los albores de la gran morbimortalidad infantil causada por las anomalías congénitas y por la importancia de las secuelas que dejan en los afectados. Después de las epidemias de rubéola, y cuando se especificó que un agente tranquilizante (talidomida) (70) era la causa de defectos en el crecimiento de las extremidades (focomelia), se vio la necesidad de realizar investigaciones dirigidas a identificar las causas de los defectos al nacimiento. Posteriormente y a raíz de los importantes avances en el establecimiento de las bases científicas de la patogenia de las malformaciones congénitas, se propuso crear una organización internacional que se encargase del estudio y registro de los defectos al nacimiento. Fue entonces cuando surgió el Registro Internacional para el Monitoreo de Malformaciones Congénitas Externas (Internacional Clearinghouse Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS), organismo internacional formado por más de 20 países (71): Australia, Canadá, Francia, Checoslovaquia, Dinamarca, Rumania, Inglaterra, Finlandia, Hungría, Israel, Italia, Japón,

México, Nueva Zelanda, Irlanda del Norte, Noruega, París, España, Suiza, Estados Unidos de América y algunos países de América del sur.

No es fácil establecer la frecuencia exacta de malformaciones congénitas, en primer lugar porque pueden cursar con escasas manifestaciones clínicas y pasar inadvertidas, otras no son diagnosticadas correctamente, por ello según estadísticas oficiales se presentan del 1-2 por 100 RNV pero reconocen que se tratan de malformaciones congénitas mayores y que el total se aproxima al 10%, en esta categoría no incluyen los nacidos muertos, los cuales representan un 30% de dichas malformaciones.

Desde 1950, los países de América Latina y El Caribe han logrado disminuir en dos terceras partes su mortalidad infantil, pasando de una tasa de 127 defunciones por 1 000 nacidos vivos en 1950, a una tasa de 40 muertes infantiles por 1 000 nacidos vivos en 1995.(72) La mortalidad infantil representa un problema de primera magnitud, especialmente en los países en desarrollo, y determina marcados contrastes entre aquellos pobres como Haití, cuya tasa de mortalidad infantil para el periodo 1990-1995 fue de 86 por 1 000 nacidos vivos, y países ricos como Canadá, cuya tasa de mortalidad infantil para el mismo periodo fue de 7 por 1 000 nacidos vivos. Entre las causas más frecuentemente asociadas con la mortalidad infantil en estos países destacan, las enfermedades transmisibles y las afecciones del periodo perinatal (73). No obstante, la frecuencia de las enfermedades transmisibles ha ido disminuyendo

mientras que las MC han aumentado paulatinamente para consolidarse como la principal causa de muerte entre menores de un año de edad. (74)

La incidencia y prevalencia de MC o al nacimiento, representan un problema actual de salud importante en el mundo. Se reporta aproximadamente que del 2-5% de los RNV y el 15% de los recién nacidos muertos presentan uno o más defectos estructurales-anatómicos mayores al nacimiento. El diagnóstico de estos defectos se puede incrementar hasta en un 10% en los primeros cinco años de vida, debido principalmente a aquéllos que de manera inicial se encuentran en forma latente y/o que no son detectados al momento de nacer, ya que sus manifestaciones son de detección tardía. (54)

Como ya se mencionó el 89% de las 589 mil muertes por MC reportadas en el mundo durante 1990 se suscitaron en la región de América Latina y El Caribe. (6) En los Estados Unidos de América las malformaciones congénitas son la principal causa de mortalidad infantil: en 1988 (75) contribuyeron con cerca del 21% del total de muertes infantiles. Se estima que cada año, en este país nacen entre 100 000 y 150 000 niños con algún defecto mayor. (76) Si las estadísticas incluyeran todos los productos de la concepción la prevalencia de las MC sería aún mayor, ya que se considera que entre los abortos espontáneos y los abortos por prescripción médica, de los que hay un subregistro importante, entre 50 y 60% cursan con alguna anomalía cromosómica letal.

Con el desarrollo económico, las anomalías congénitas van adquiriendo más importancia desde el punto de vista de la salud pública puesto que su relativa contribución a las defunciones infantiles aumenta a medida que disminuye la mortalidad de estos. La información sobre las MC en América Latina es escasa, no se dispone de registros de defectos congénitos basados en la población, pero existe un registro hospitalario, denominado Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), que comenzó en 1967. Este registro abarca hospitales distribuidos por todos los países sudamericanos y forma parte del Centro Internacional de Intercambio de Información sobre Sistemas de Vigilancia de los Defectos Congénitos. El registro cubre 215 000 nacimientos por año, cifra inferior al 1% de los nacimientos producidos en la región, e incluye a los nacidos vivos y mortinatos, de 500 g de peso o más, excepto en el período inicial, 1967-1978, en el que sólo se registraron los nacidos vivos. (77). En España el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), es de ámbito supraautonómico y está integrado en los ICBDMs, aunque también colabora con el EUROCAT como miembro asociado. (78)

El ECEMC es un programa de investigación clínico-epidemiológica basado en un registro de niños con malformaciones congénitas identificables durante los tres primeros días de vida. (5) Este fue el registro pionero de entre los españoles, puesto que su actividad se inició en 1976, mientras que el resto inició su signatura entre 1990 y 1991. (79) Es un programa de investigación clínica y epidemiológica de los defectos congénitos del desarrollo, retrospectivo

de tipo caso-control, que consideran como casos todos aquellos recién nacidos que presenten un defecto congénito detectable durante los primeros 3 días de vida, y seleccionando como control el siguiente nacimiento del mismo sexo que el malformado que ocurre en ese hospital, siempre que no presente malformaciones. De un total de 33 562 recién nacidos (33 312 vivos y 250 muertos) se identificaron 1.409 malformaciones (1 386 vivos y 23 muertos), lo que representa el 4.1%.(80) La investigación que ha llevado a cabo el ECEMC, durante todos esos años, ha contribuido de modo muy significativo tanto al conocimiento de las anomalías congénitas en general como al de su distribución en España en particular y que el valor científico tanto del Registro de casos como de la investigación realizada es, por tanto, extraordinario, además de poner, todo ese caudal de conocimiento y de experiencia a disposición del Sistema Nacional de Salud.

Uno de los problemas que tiene el estudio de las malformaciones congénitas, es que individualmente son muy poco frecuentes; frecuencia que es aún menor para cierto tipo de síndromes polimalformativos. Si a esto le sumamos que cada vez nacen menos niños malformados debido a las interrupciones de muchas de las gestaciones tras el diagnóstico prenatal de malformaciones fetales, las frecuencias al nacimiento van siendo menores aún.

La investigación biomédica, sobre todo en el área de las malformaciones congénitas, se basa siempre en la observación, ya que, lógicamente, no podemos efectuar experimentos en el ser humano. Por tanto, sólo estudiando en forma sistemática y mediante enfoques multidisciplinarios las características

de muchos casos con la misma patología, es como podemos llegar a comprender sus bases biológicas y, en algunos casos, sus causas.

El Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), está organizado como un grupo multidisciplinario constituido por clínicos de diferentes centros hospitalarios y de distintas especialidades, e investigadores básicos de Biología y Medicina, con un objetivo: Investigar las causas de las malformaciones congénitas para prevenirlas. El funcionamiento del grupo se basa en una constante, rápida y ágil comunicación entre los clínicos de los diferentes hospitales, y el grupo de investigación básica de Madrid, en un permanente intercambio de opiniones, dudas y discusiones, a pesar de no contar con las facilidades que hoy existen con la comunicación. Puede ser muy útil ofrecer resultados de estas investigaciones, para que todos los especialistas médicos, conozcan el aspecto clínico de los síndromes muy poco frecuentes, así como de ciertas características clínico–epidemiológicas y de teratología clínica de las malformaciones congénitas. De esta forma, cuando se les presente un caso podrán conocer más fácilmente su diagnóstico, lo que redundará en la posibilidad de establecer una correcta información a la familia. Más aún, a través del grupo del ECEMC, se puede contactar con investigadores de otros países, para tratar de establecer no sólo el posible diagnóstico, sino las mejores medidas para su prevención. (81)

En los últimos 50 años la transición epidemiológica ha ocasionado en México al igual que otros países, cambios importantes en el panorama epidemiológico al

grado de que los padecimientos no transmisibles han sustituido a los transmisibles en las principales causas de mortalidad. Entre estos padecimientos no transmisibles se contabiliza a los defectos al nacimiento, observándose que alrededor del 2% de los neonatos cursan con alguna malformación importante con daño funcional y/o estético directo.(20) Para el estudio de las MC en México a través del enfoque epidemiológico, se parte de un aparente aumento en la incidencia de los DTN, principalmente anencefalia, en los estados de la frontera norte del país durante los últimos años de la década de los ochentas principios de los noventas.

El Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Extremas (RYVEMCE) de la Secretaría de Salud se inició en la década de los ochentas, es un registro de índole hospitalaria que cubre solo alrededor del 3,5% de los nacimientos producidos en México. (82) En México, uno de cada 50 RNV, y uno de cada nueve nacidos muertos, presentan una o más malformaciones o menores. En 1999, las MC ocuparon el décimo segundo lugar de la mortalidad general y el segundo de la mortalidad infantil, atribuyéndoseles 25.7% de las muertes en menores de un año de edad (37 defunciones por 10 000 nacidos vivos). (6) Destaca, además, que en México las MC representan la principal causa de discapacidad entre quienes sobreviven con alguna de ellas.

Actualmente se cuenta con registros completos de las malformaciones que llevan a la muerte, gracias a los certificados de defunción; sin embargo, éste no

es el caso para las malformaciones que son compatibles con la vida y menos evidentes que las anteriores. Entre las principales malformaciones, por su frecuencia e impacto en las familias que los sufren, se encuentran los DTN que incluyen anencefalia, espina bífida y encefalocele.

Epidemiología de los DTN

Los DTN se presentan ocasionalmente en forma epidémica, como el caso registrado durante 1930 y 1950 en Boston, EUA, y las que recientemente se presentaron en Hungría y al norte de China. Durante las epidemias, las tasas de defectos del tubo neural ascienden hasta 50 a 100 casos por cada 10 000 nacimientos registrados. Entre los puntos de mayor interés en el estudio de las epidemias de anencefalia, existen dos indicadores: uno es la razón mujer-hombre, que habitualmente es de 3 o 4 mujeres por cada hombre, y en el caso de una epidemia se duplica 6 a 8 anencefalías en mujeres por cada anencéfalo del sexo masculino; el otro indicador se refiere a la proporción anencefalia-meningocele, que habitualmente presenta una razón estable, pero que se rompe durante las epidemias de anencefalia.

A pesar de no contar con un registro fidedigno de los casos, la incidencia promedio de anencefalia en el periodo 1980-1988 en los países que notifican al International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS) ha sido la siguiente: México, tasa de anencefalia por cada 10 000 nacidos registrados asciende a 18.1; en otros países: Irlanda del Norte, 11.5; Japón, 9.2; Hungría, 5.7; e Inglaterra, 5.2. (83) En México sigue siendo difícil estimar con

precisión la frecuencia de DTN; a pesar de que los registros han mejorado de manera sistemática, aún no se tiene una cobertura universal. Por este motivo fue necesario crear el Sistema de Vigilancia Epidemiológica específicamente para los DTN, por lo que se constituyó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Anencefalia, que funcionaba básicamente en ciudades de la frontera norte del país. Sin embargo, el análisis era insuficiente, por lo que se decidió ampliar la cobertura a 16 ciudades del interior, con lo que el sistema de vigilancia se expandió a 26 ciudades, dentro de las cuales está incluida la ciudad de Monterrey, Nuevo León, para fines de comparación.

En 1995 se observaron prevalencias relativamente elevadas, 12.8 y 7.5 por cada 10 000 nacidos vivos registrados en Matamoros y Reynosa (ciudades ubicadas en la frontera norte de México) respectivamente, mientras que para las ciudades de comparación en el centro del país como Puebla, la prevalencia fue de 37.9, ocupando el primer lugar; seguidas por Tlaxcala y Querétaro con 14.3 y 14.2, respectivamente. (84) En 1993, ante la creciente necesidad de una mayor cobertura de las entidades del país y para contestar las preguntas planteadas, el sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Anencefalia se convirtió en Sistema de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural (SVEDTN) con la participación de todos los estados. (20)

Durante el periodo de 1980-1997 se produjeron en México 21 226 muertes por DTN, con un promedio anual de 1179 defunciones. La anencefalia fue el tipo de defecto más frecuente (37%) con una tasa de mortalidad en el periodo mencionado de 2.2 por 10 000 nacidos vivos, seguidos por espina bífida sin

hidrocefalia, cuya tasa fue de 1.8 por 10 000 nacidos vivos lo que supone que es el 31.6 % de las muertes por DTN, y en tercer lugar lo ocupa la espina bífida con hidrocefalia que durante el período presentó una tasa bruta de 1.4 por 10 000 y el 24.1 5% de las defunciones. En un análisis realizado se observa que Nuevo León al igual que otros estados de la república, presentan tasa de mortalidad de DTN superiores a la media nacional en el periodo de 1980-1997. En Nuevo León, estas malformaciones son una causa muy importante de morbilidad y mortalidad infantil. De 1994 a 1998, la tasa promedio de mortalidad por DTN observada en menores de un año fue de 9.0 por 10 000 (11) y ocupó el segundo lugar como causa de mortalidad infantil (21%), precedidos por las malformaciones congénitas del sistema circulatorio (42%).

A pesar de los avances alcanzados en la Vigilancia Epidemiológica de los DTN, se reconoce que aún existe un importante subregistro. Hasta 1998 no se contaba en nuestro Estado con un registro estatal confiable que permitiera conocer la frecuencia real del problema, razón por la cual, en marzo de 1999, quedó constituido el Comité Estatal para la Prevención y Control de las Malformaciones Congénitas, constituido por representantes de todas las instituciones públicas y privadas del sector salud estatal, iniciando la notificación inmediata de los casos de malformaciones congénitas, principalmente de los DTN.

1.2.7 Clasificación de los DTN

Los DTN son el resultado de un trastorno en el cierre durante la embriogénesis temprana. La falta de cierre en el extremo cefálico del tubo origina la anencefalia, que es una malformación letal. La falta de cierre en el extremo distal produce espina bífida o mielomeningocele, trastorno que se asocia con diferentes grados de dificultad motora e hidrocefalia. La lesión intermedia es la encefalocele, cuadro que involucra la formación incompleta del cráneo con protrusión de cantidades variables de tejido cerebral.

Algunos investigadores han tratado estas entidades como un grupo homogéneo; sin embargo, desde hace algún tiempo otros autores han llamado la atención sobre la heterogeneidad de estos defectos. Estas tres patologías son anatómicamente distintas y también podrían tener etiologías distintas. (42,85)

Existen varios esquemas para la clasificación de este complejo grupo de malformaciones. En algunos casos se dividen en:

- a) Defectos cefálicos (del cráneo)
- b) Defectos caudales (de la columna vertebral). Además, estos últimos se pueden clasificar en: Defectos abiertos y defectos cerrados.

Con respecto al cierre del tubo neural, el concepto más aceptado es el del cierre continuo a partir de un punto medio y en dirección caudal y cefálica

simultáneamente. Sin embargo, recientemente se ha presentado evidencia experimental sobre la presencia de múltiples sitios de cierre a lo largo del tubo neural. Esta nueva teoría ha dado lugar a un nuevo tipo de clasificación en donde los defectos se agrupan de acuerdo al punto de cierre en donde fallaron los mecanismos celulares y tisulares de adhesión.

Los DTN son:

1. Anencefalia: Es un defecto del cierre del tubo neural debido a una falla del neuroporo cefálico para cerrarse adecuadamente, que se caracteriza por la ausencia de huesos del cráneo, cuero cabelludo y la presencia de un encéfalo rudimentario. Cuando la ausencia del encéfalo es parcial, se conoce como meranencefalia y holoanencefalia, cuando la ausencia es completa.
2. Raquisquisis. Este término designa al más grave de todos los DTN y significa fisura de la columna vertebral. Se caracteriza por una hendidura amplia del raquis generalmente asociada a anencefalia y que deja al descubierto la médula espinal, la cual habitualmente no se encuentra bien formada. Esta malformación se debe a que los pliegues neurales no se unen, ya sea por una inducción defectuosa por parte de la notocorda o por la acción de agentes teratogénicos sobre las células neuroepiteliales. La raquisquisis, al igual que la anencefalia, no es compatible con la vida.
3. Cráneo bífido. Se conoce con este nombre a un grupo de trastornos debido a falla en la formación del cráneo, generalmente asociados a malformaciones del encéfalo. Estos defectos se sitúan habitualmente en la

línea media y su localización puede ser nasal, frontal, parietal u occipital. Esta clasificación se subdivide en dos: cráneomeningocele y encefalocele.

- a. Cráneomeningocele. Al igual que en el caso de la espina bífida, es una herniación de meninges a través de un defecto pequeño, generalmente en nivel occipital.
 - b. Encefalocele o encéfalomeningocele. Se debe a la herniación de meninges y parte de encéfalo a través de un defecto óseo de tamaño importante. Cuando el tejido cerebral herniado contiene parte del sistema ventricular, se conoce como Encéfalomeningohidrocele.
4. Espina bífida. Es un defecto ocasionado por el cierre inadecuado del neuroporo posterior, que se manifiesta como una falta de fusión de los arcos vertebrales a nivel de la línea media y que habitualmente se limita a una sola vértebra. La espina bífida (EB) puede ocurrir a cualquier nivel de la columna vertebral aunque con mayor frecuencia se observa en las regiones lumbar y sacra. La EB se puede clasificar como EB oculta y EB quística.
- a. Espina Bífida Oculta (EBO). Es la forma más leve y consiste únicamente en la falla de fusión de los arcos vertebrales sin hernia de meninges. Constituye cerca del 10% de todas las EB, habitualmente es asintomática y puede manifestarse únicamente por la presencia de mechones de pelo, nevus o fositas dérmicas

sobre el sitio del defecto. Muy rara vez se asocia a fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR), pero cuando éstas se presentan son la causa de cuadros de meningitis de repetición. La EBO se encuentra en la población general entre el 10 y el 15%, sobre todo a nivel de la 1ª vértebra sacra. Este trastorno no se considera una malformación congénita grave y por lo tanto no se incluye dentro del SVEDTN.

b. Espina Bífida Quística (EBQ). Se caracteriza por una protrusión, a través de un defecto en el arco vertebral, de las meninges y/o de la médula espinal, en la forma de un saco y a la vez esta subclasificación se divide en meningocele y mielomeningocele.

4. Meningocele. Es el nombre que se aplica cuando el defecto contiene únicamente LCR y meninges. En estos casos la médula y las raíces nerviosas se encuentran situadas dentro del canal medular.
5. Mielomeningocele. Se conoce con este nombre a la EBQ en la que el saco contiene además de LCR y meninges, médula espinal y/raíces nerviosas.
6. Espina bífida abierta y quística. Constituye el tipo más frecuente y complejo de disrafismo espinal, siendo la mielosquisis la forma más grave de esta malformación, ya que se produce antes de los 28 días de gestación. La médula se observa abierta y aplanada en la región toraco- lumbar.

El mielomeningocele es un defecto tardío, siendo de localización dorsolumbar o lumbar en más del 50% de los casos, lumbosacro en el 25%, y cervical o dorsal en sólo el 10%. A la inspección, se observa una tumoración quística cubierta por una delgada membrana meníngea que se desgarrar con facilidad, lo que conlleva un elevado riesgo de infección. La médula espinal está involucrada, así como las raíces, las meninges, los cuerpos vertebrales y la piel. En cambio, en el meningocele, la herniación a través del defecto óseo está limitada a las meninges, siendo la médula espinal normal. La incidencia suele ser de 1 a 2 casos por 1000 nacidos vivos, pero varía según los países. En el meningocele el examen neurológico es normal. A la inspección se observa una masa fluctuante que produce una protrusión de la piel, que habitualmente está cubierta por un angioma plano. El meningocele no se asocia con hidrocefalia. (86) No suele existir retraso mental, salvo en casos de hidrocefalia, que precise varias revisiones del corto circuito, complicada con meningitis o ventriculitis; en estos niños se pueden observar crisis epilépticas.

La etiología del mielomeningocele es multifactorial y poligénica, aun cuando en algún caso se ha descrito una herencia autosómica recesiva e incluso ligada al X. Se han descrito deleciones en 22q11 en defectos del tubo neural asociados a cardiopatías óseas. El nivel sensitivo es más constante que el motor y permite una delimitación más exacta del límite superior de la lesión:

- En los casos más severos por encima de L3, la paraplejía es completa con imposibilidad para la deambulaci3n.

- En lesiones lumbares más bajas están conservadas la flexión y abducción de la cadera y la extensión de la rodilla, siendo posible la marcha con ayuda.
- Las lesiones de las raíces sacras superiores permiten al niño caminar con mínima ayuda, pero existen deformidades de los pies.
- En las lesiones sacras por debajo de S3 la función de las extremidades inferiores es normal y hay anestesia en "silla de montar".

En la mayoría de los niños con mielomeningocele existen trastornos de los esfínteres. En las lesiones por debajo de S3 los esfínteres anal y vesical están paralizados, la vejiga está distendida y permitirá con facilidad la expresión urinaria mediante compresión suprapúbica. En el grupo más numeroso de niños con lesiones más altas, aun cuando la vejiga también está dilatada, existe retención urinaria, que está provocada por la incoordinación entre las contracciones débiles del detrusor y la contracción voluntaria o refleja del esfínter externo. En estos casos se produce subsecuentemente una hidronefrosis y son frecuentes las infecciones de orina de repetición y la evolución a una pielonefritis crónica.

La aparición de EB, por lo general, se traduce en un alto grado de deficiencia y discapacidad para la persona afectada. El defecto primario desencadena una secuencia de hechos anteriores al nacimiento que da como resultado una

disminución grave del alcance normal de las funciones que dependen del sistema nervioso central. Incluso en los casos más leves y con una reparación quirúrgica muy temprana del defecto primario, las discapacidades graves son de prever. (87) La sobrevivencia del niño con mielomeningocele (MMC) es en la actualidad mucho mayor de lo que fue hasta mediados del siglo, gracias a los adelantos de la medicina y de la cirugía. De hecho, está de acuerdo con la complejidad y sofisticación del tratamiento. El niño con este defecto (MMC) que no es tratado agresivamente usualmente morirá en la primera infancia. La tasa de mortalidad, sin embargo, difiere entre los diferentes autores y va desde el 70 al 100 por ciento. (88, 89, 90,91) Irónicamente es mayor entre los niños que han permanecido hospitalizados después del nacimiento (89). En los niños no tratados, el 90% muere en el primer año y el 6% en el segundo año (92). La causa de muerte en este grupo de niños es principalmente hidrocefalia, la infección intracraneal y la falla renal.

1.2.8 Diagnóstico de DTN

Los DTN se pueden diagnosticar prenatalmente mediante ultrasonografía de alta resolución. Otras técnicas que se pueden utilizar para detectarlos incluyen el examen de alfa-fetoproteína (AFP) sérica en la madre, los exámenes ultrasonográficos ordinarios y las mediciones de AFP amniótica cuando la amniocentesis se hace con otros fines. (7, 42, 93,94) La presencia en el suero materno o el líquido amniótico de niveles de AFP superiores a los previstos puede ser indicio de un defecto fetal por abertura de alguna parte del cuerpo o de la piel. Al hacerse una amniocentesis se miden la acetilcolinesterasa y la

AFP, y las alteraciones correspondientes pueden estar indicando, con alta probabilidad, que el feto padece un defecto del tubo neural. Cuando hay concentraciones elevadas de AFP o cuando un examen ultrasonográfico ordinario lleva a sospechar la presencia de defectos congénitos, se requiere una prueba con ultrasonografía de alta resolución para poder hacer un diagnóstico definitivo y específico de un defecto del tubo neural.

1.2.9 Justificación

Los DTN tienen alta prevalencia en nuestro país y representa un problema de salud pública. En México, es escasa la investigación sobre DTN comparada con la de otros países y esta en su mayoría es de tipo descriptiva. Nuevo León se distingue por contar a partir de 1999 con un sistema de Vigilancia Epidemiológica activa y pasiva de los Defectos de Tubo Neural para registro y prevención de casos con la administración de ácido fólico. Sin embargo, no ha sido analizado el comportamiento epidemiológico de DTN de los últimos seis años según el fallo de los distintos puntos de cierre y se desconoce la sobrevivencia de los niños con espina bífida por año de nacimiento.

CAPÍTULO 2

HIPÓTESIS

Ha1. La tasa de prevalencia de DTN es menor en 2005 que en 1999 (por consenso).

Ha2. La tasa de mortalidad total es menor en 2005 que en 1999 (por consenso).

Ha3. La tasa de prevalencia de espina bífida (lumbar) es mayor que los defectos del resto de los puntos de cierre. (95)

Ha4. La tasa de sobrevivencia de espina bífida al primer año es del 70%. (17)

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Evaluar el comportamiento epidemiológico de recién nacidos con defectos de tubo neural (DTN) en el estado de Nuevo León en el periodo comprendido entre 1999 y 2005.

3.2 Objetivos específicos

1. Comparar por año, las tasas de prevalencia y mortalidad total por DTN.
2. Comparar por año, las tasas de prevalencia por DTN, según el fallo de los distintos puntos de cierre.
3. Estimar la sobrevida de los niños con espina bífida según año de nacimiento.
4. Estimar la sobrevida de los niños con espina bífida según sexo, zona de residencia, derechohabiencia, escolaridad y ocupación materna.

CAPÍTULO 4

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Clasificación del diseño del estudio

Transversal.

4.2 Población de estudio

Recién nacidos vivos y muertos ≥ 18 semanas de gestación del estado de Nuevo León de 1999 a 2005.

Criterios de inclusión:

Recién nacidos vivos y muertos con DTN manifiesto, de madres con residencia habitual (últimos 12 meses) en el estado de Nuevo León.

Criterios de exclusión:

Recién nacidos vivos y muertos con DTN asociada a malformaciones congénitas múltiples.

Criterios de eliminación:

Recién nacidos vivos y muertos con DTN que no cuenten con el estudio de caso de los Defectos de Tubo Neural del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Casos de DTN con causa de defunción no asociada a dicho defecto.

4.3 Técnica muestral

Se Incluyó a toda la población de estudio que reuniera los criterios de selección.

4.4 Cálculo del tamaño de la muestra

No aplica. Se Incluyó a toda la población de estudio que reuniera los criterios de selección.

4.5 Variables del estudio

Los casos de DTN se definen con base a la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su 10ª revisión:

Anencefalia (Q00)

Espina bífida: (mielomenigocele y meningocele) (Q05)

Encefalocele (Q01)

Los casos se clasificaron y agruparon según los puntos de cierre del tubo neural de acuerdo a los criterios de Van Allen y col. (33) en 6 grupos de estudio (Figura 2):

- El grupo 1 representa los recién nacidos con fallo de cierre del punto 1 (Espina Bífida Lumbar).
- El grupo 2 los del fallo del cierre en el punto 2 y en la zona entre el punto 2 y el punto 4 (Anencefalia).

- El grupo 3 corresponde a los recién nacidos con fallo de cierre del punto 4 (Encefalocele Occipital)
- El grupo 4 a los que presentan fallo de cierre del punto 5 o de la zona entre el punto 1 y el punto 5. (E. B.Sacro y Lumbo-sacro)
- El grupo 5 reúne los casos debidos a fallo del cierre del punto 3 y los causados por fallo de dos o más puntos contiguos (excepto cierres 1 + 5 y 2 + 4). (Encefalocele Frontal y otros)
- El grupo 6 con cierres discontinuos

Figura 2.- Puntos de cierre del tubo neural de acuerdo a los Criterios de Van Allen y col (33)



4.5.1 Características del recién nacido:

- Año, con base a la fecha de nacimiento del recién nacido: 1º de enero de 1999 a 31 de diciembre de 2005.
- Género, con base a fenotipo: hombre, mujer, indiferenciado, se ignora.
- Edad gestacional al nacimiento en semanas, con base a fecha de última menstruación.

4.5.2 Características relacionadas con la gestación

- Número de orden de hermano.
- Antecedente de aborto.
- Antecedente de diabetes (sí, no, se ignora).
- Hipertermia en el primer trimestre del embarazo (sí, no, se ignora).
- Exposición
 - Anticonvulsivantes
 - Plaguicidas o sustancias tóxicas
 - (Sí tuvo, no tuvo, se ignora).
- Ingesta de Ácido fólico (tres meses previos al embarazo, 1er trimestre del embarazo, no tomó, se ignora).

4.5.3 Características de los padres:

- Edad materna y paterna al nacimiento (años cumplidos).
- Escolaridad materna y paterna al nacimiento: ninguna, primaria, secundaria, preparatoria, carrera técnica, licenciatura, postgrado, otra, se ignora.
- Ocupación del padre durante el embarazo: campesino, obrero, comerciante, empleado, profesionista, estudiante, otra, se ignora.
- Ocupación de la madre durante el embarazo: hogar, comerciante, empleada, profesionista, estudiante, otra, se ignora.
- Zona de residencia en los últimos 12 meses.

Zona urbana: Monterrey, Guadalupe, San Nicolás, Escobedo, Santa Catarina, San Pedro Garza García, Apodaca, Juárez y García; el resto zona rural.

- Derechohabiencia al nacimiento (Secretaría de Salud/seguro popular, IMSS, ISSSTE, SEDENA, particular, otro, se ignora).
- Antecedentes heredo-familiares: sí, no, se ignora.

4.6 Procedimientos

La pesquisa de casos de DTN y su inclusión al presente estudio se puede observar en la Figura 3. Se capturó la información registrada en el formato único de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural en el estado de Nuevo León y Encuesta de Seguimiento. Una vez integrada la base de datos ésta se sometió a búsqueda y corrección de incongruencias y se preparó para el análisis de información correspondiente.

4.7 Plan de análisis

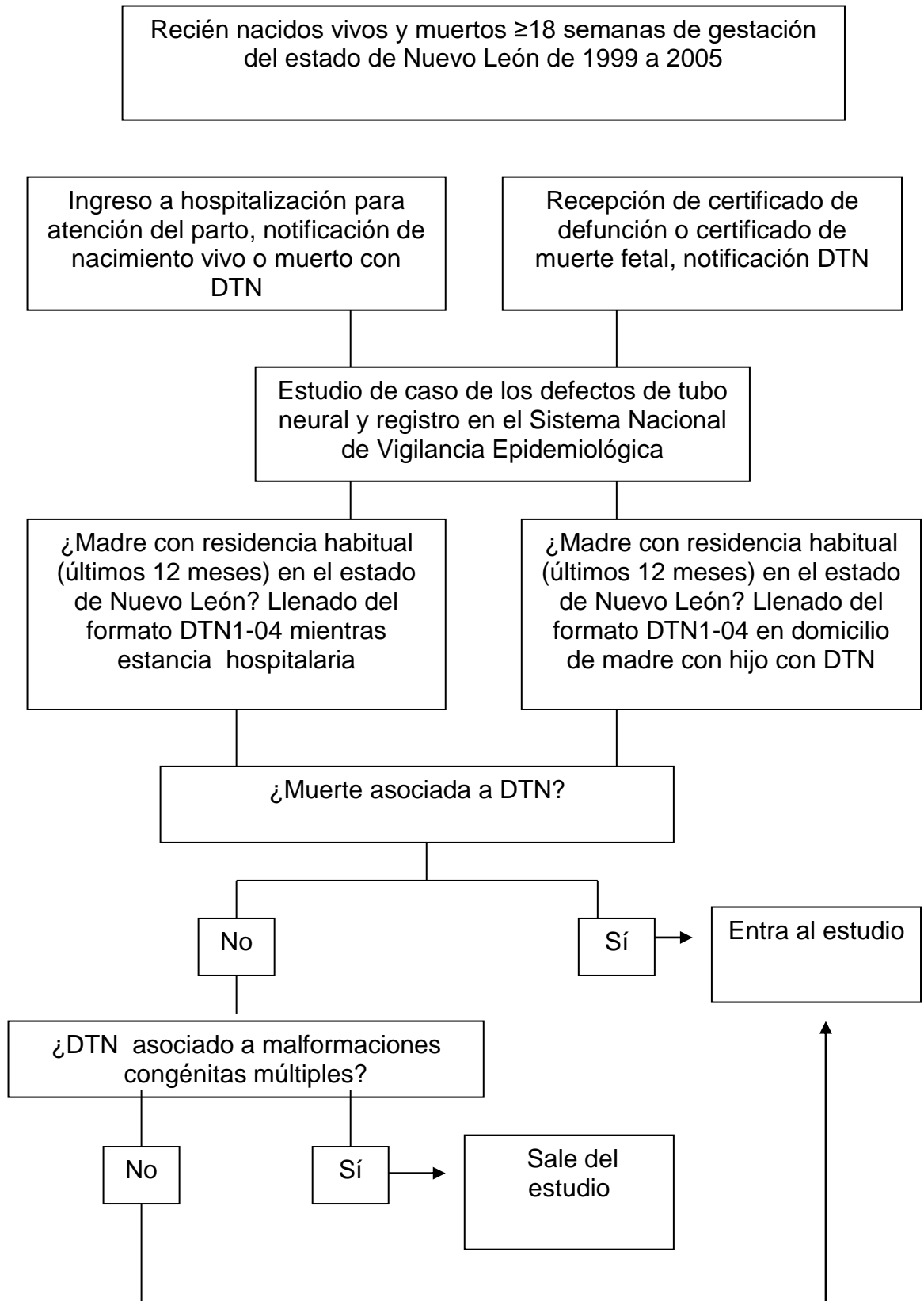
- Estimación de tasas de prevalencia de DTN por año, es decir, de la proporción de infantes/fetos nacidos con alguna malformación de tubo neural. Como muchos de los defectos congénitos conducen a la muerte del concebido antes de ser diagnosticada, no se puede conocer la incidencia real, sino la prevalencia de infantes /fetos que al nacer se les reconoce DTN. (96).
- Estimación de tasas de mortalidad por DTN por año.

- Estimación y comparación de tasas de prevalencia según el fallo de los distintos puntos de cierre.
- Significancia estadística de tasas para poblaciones independientes.
- Análisis de sobrevida con el método de Kaplan Meier.

4.8 Aspectos éticos

El proyecto se apegó a lo dispuesto en el reglamento de la ley federal de salud en materia de investigación para la salud. Prevalció el criterio de respeto a la dignidad y protección de los derechos y bienestar de los participantes, evitando hacer juicios o comentarios acerca de las repuestas y asegurando la confiabilidad a sus respuestas (artículo 13). Se protegerán los principios de individualidad y anonimato de los sujetos de investigación (artículo 14, fracción V; artículo 1).

Figura 3. Pesquisa y selección de casos de DTN para el estudio



CAPÍTULO 5

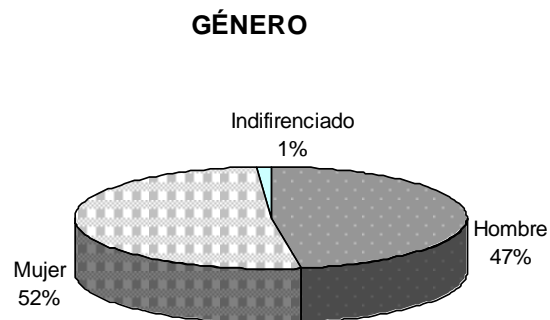
RESULTADOS

5.1. Descripción de la población estudiada

Durante el periodo de enero de 1999 a diciembre del 2005 se registraron en el estado de Nuevo León, 623,234 recién nacidos (RN), de los cuales 621,812 fueron nacidos vivos y 1422 nacidos muertos. Se registraron 405 casos de DTN, de los cuales 221 correspondieron a anencefalia, 155 a espina bífida y 29 a encefalocele. La tasa bruta de DTN del periodo de enero de 1999 a diciembre del 2005, fue de 6.51 por 10 000 RN.

Los DTN fueron más frecuentes en el sexo femenino con una razón de 1.1 mujeres por cada varón (Figura 4). El promedio de edad gestacional fue de 36 semanas con un rango de 18 a 43; la mayoría de los nacimientos con DTN fueron de término (57%), seguido por aquellos de pretérmino (37%), y postérmino (8%).

Figura 4. Distribución de frecuencias de DTN según sexo, Nuevo León 1999-2005



Los DTN se presentaron con mayor frecuencia en el 2º embarazo seguido por 1º, 3º y 4º embarazo (Figura 5). En el 85% de los casos no existió antecedente de aborto; el 12.5% reportó 1 aborto, y el 2.5% con 2+ abortos. Las madres estuvieron expuestas a agentes ambientales tales como fiebre (11%), anticonvulsivantes (1.6%), y otras sustancias tóxicas como plaguicidas y e insecticidas (Figura 6). Además, de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (2%).

Figura 5. Distribución de frecuencias de DTN según orden de hermano, Nuevo León 1999-2005

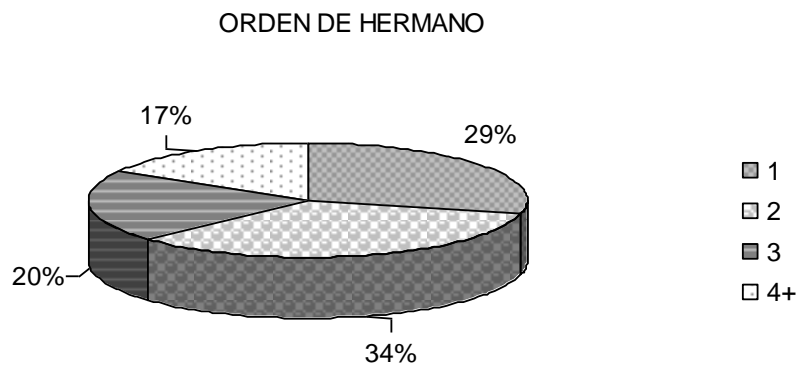
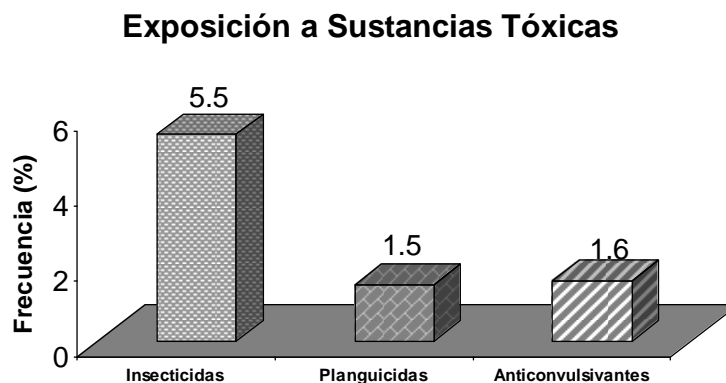


Figura 6. Exposición a sustancias tóxicas, madres con hijos de DTN, Nuevo León 1999-2005



Referente a los progenitores, la media de edad de la madre fue de 26 años (rango de 14 - 43) y la edad paterna, 28 años (rango de 16-60); ambos promedios se encuentran en edades óptimas para la reproducción. En relación al nivel de educación, el mayor por ciento correspondió a estudios de secundaria y primaria, tanto en la madre como en el padre (Tabla 1). La principal ocupación fue hogar en las mujeres, y obrero en los hombres (Figuras 7 y 8)

Tabla 1. Escolaridad, padres de hijos con DTN, Nuevo León 1999-2005

Escolaridad Materna		Escolaridad Paterna	
Escolaridad	%	Escolaridad	%
Ninguna	1.1	Ninguna	0.3
Primaria	30.9	Primaria	25.0
Secundaria	39.1	Secundaria	41.7
Preparatoria	9.6	Preparatoria	14.9
Técnica	13.9	Técnica	8.6
Licenciatura	5.4	Licenciatura	9.5
Total	100	Total	100

Figura 7. Ocupación, madres de hijos con DTN, Nuevo León 1999-2005

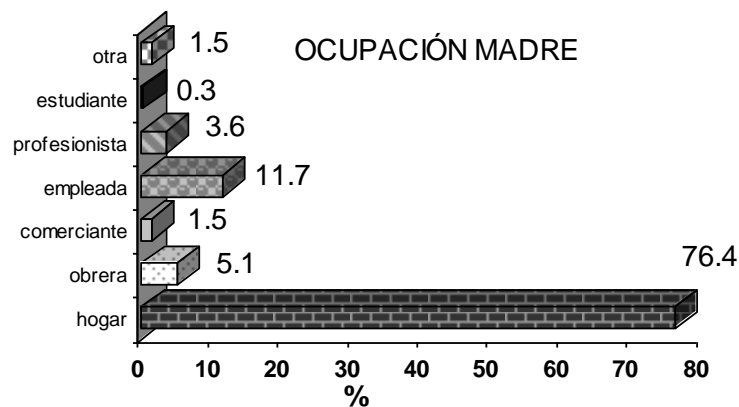
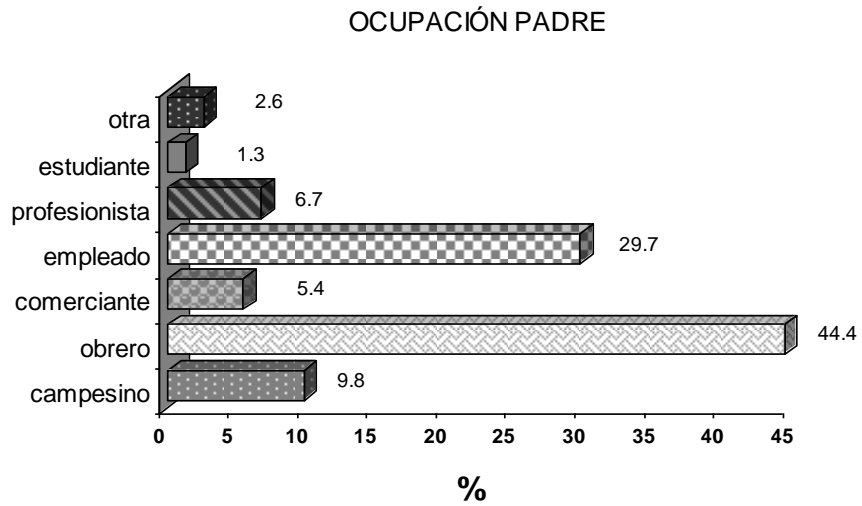


Figura 8. Ocupación, padres de hijos con DTN, Nuevo León 1999-2005



Con respecto a la ubicación geográfica, en el 76.3% de los casos de DTN la residencia habitual de la madre fue en municipios de área urbana (Tabla 2)

Tabla 2. Residencia habitual, madre de hijos con DTN, Nuevo León 1999-2005

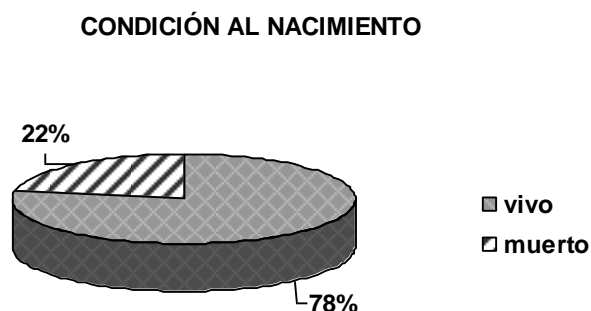
AREA	1999-2005				
	ANENCEFALIA	ESPINA BÍFIDA	ENCEFALOCELE	TOTAL	%
URBANA	172	115	22	309	76.3
RURAL	49	40	7	96	23.7
TOTAL	221	155	29	405	100

El 12% de los afectados por algún DTN tenía positivo este antecedente familiar; solo se produjo un caso de recurrencia en hermanos. La atención del parto de los nacimientos con DTN fue predominantemente en unidades del IMSS, seguido por instalaciones de la Secretaría de Salud, atención privada, ISSSTE, y PEMEX (Tabla 3). En lo correspondiente a estado al nacer, el 78% de los DTN nació vivo (Figura 9); el 66% de los casos con anencefalia fueron productos vivos al nacer, pero el mayor por ciento falleció en las primeras 72 horas, a excepción de 1 caso que tuvo 180 días de vida. El 97% de los nacidos con EB y el 72% de casos con encefalocele, nacieron vivos.

Tabla 3. Sitios de atención del parto casos de DTN, Nuevo León 1999-2005

Atención del parto	%
SSA	27.2
IMSS	45.7
ISSSTE	0.5
H. UNIVERSITARIO	9.6
PEMEX	0.2
PRIVADOS	13.8
OTRA	3.0
Total	100

Figura 9. Condición al nacimiento casos con DTN. Nuevo León 1999-2005



La falta de control prenatal estuvo presente en el 6% de las madres de hijos con DTN. Se observó una tendencia a tener la 1ª consulta al no presentarse la menstruación esperada, por lo que se deduce que la ingesta de AF fue iniciada de la 2ª consulta prenatal en adelante, cuando ya el tubo neural está cerrado, por lo que el efecto del medicamento fue nulo para la prevención de este tipo de defectos; solo tres madres (1%) refirieron haber recibido dicho suplemento 3 meses antes del embarazo (Tabla 4).

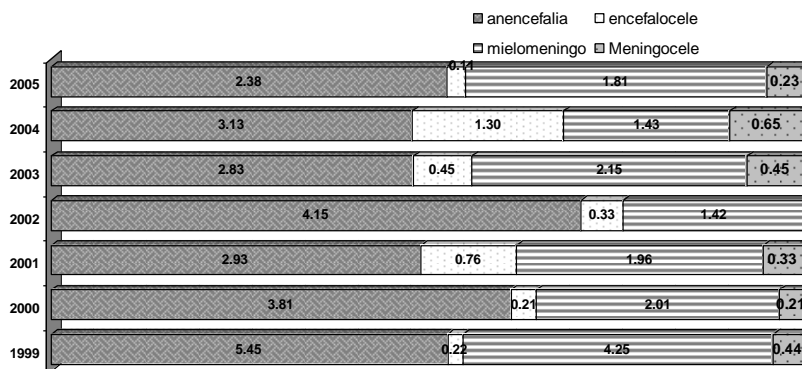
Tabla 4. Ingesta de ácido fólico por madres de casos de DTN según momento del embarazo y año, Nuevo León 1999-2005

Ingesta de AF	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
1er trim emb.	5.7	30.9	62.3	55.1	63.0	95.7	86.8	50
3 meses_antes emb	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.2	5.3	1
no tomó	94.3	69.1	37.7	44.9	37.0	2.2	7.9	49

5.2 Prevalencia y mortalidad por DTN

Durante el periodo de enero de 1999 a diciembre del 2005 se registraron 405 casos de DTN, de los cuales 221 correspondieron a anencefalia, 155 a EB, y 29 a encefalocele; la tasa bruta de DTN fue de 6.50 por 10 000 nacimientos; anencefalia, 3.55; EB, 2.48 y encefalocele, 0.47. La prevalencia anual por tipo de defecto de DTN se presenta en Figura 10. Se puede observar que en 1999 la anencefalia alcanzó una tasa de 5.45 por 10 000 nacimientos, y el mielomeningocele una tasa de 4.25, sin embargo, en el último año las tasas descendieron a 2.38 y 1.81, respectivamente. Después de 1999, se puede destacar el repunte de los casos de anencefalia en el 2002, mientras que la prevalencia de meningocele en este mismo año fue nula. Tal y como se había planteado en la primera hipótesis del estudio, la tasa de prevalencia de DTN fue menor en 2005 que en 1999, disminuyó de 10.4 vs. 4.5 por 10 000 recién nacidos, con una razón de tasas de 2.5 e intervalos de confianza de 95% de 2.1 y 2.4.

Figura 10. Prevalencia de DTN según tipo de defecto y año, Nuevo León 1999-2005



El análisis de la tasa de mortalidad por año mostró que el punto máximo se alcanza en 1999 con una tasa de 7 muertes por 10 000 recién nacidos. A partir del año 2000 el comportamiento de la tasa es bianual predominando la tasa de 4.6. (Tabla 5) La mayor frecuencia de mortalidad del año 1999 se puede explicar por la alta prevalencia de anencefalia, defecto que termina en defunción en corto tiempo. (Figura 11) La tasa de mortalidad por DTN también disminuyó del 1999 al 2005, de 7.0 a 2.5 por 10 000 nacimientos (Figura 12), con una razón de tasas de 2.8 e intervalo de confianza de 95% de 2.5 y 3.1, resultado en el sentido planteado en la hipótesis 2 del estudio.

Tabla 5. Mortalidad por DTN, Nuevo León 1999-2005

Año	Total de Muertes con DTN	Tasa x 10000 RN	Frecuencia (%)
1999	64	7.0	24
2000	43	4.6	16
2001	35	3.6	13
2002	42	4.7	15
2003	31	3.7	11
2004	35	4.6	13
2005	22	2.5	8
Total	272	4.4	100

Figura 11. Tasa de mortalidad de DTN por año y tipo de defecto, Nuevo León 1999-2005

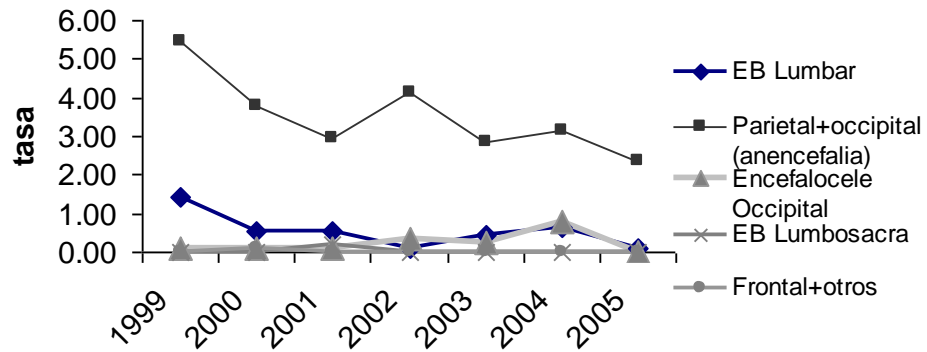
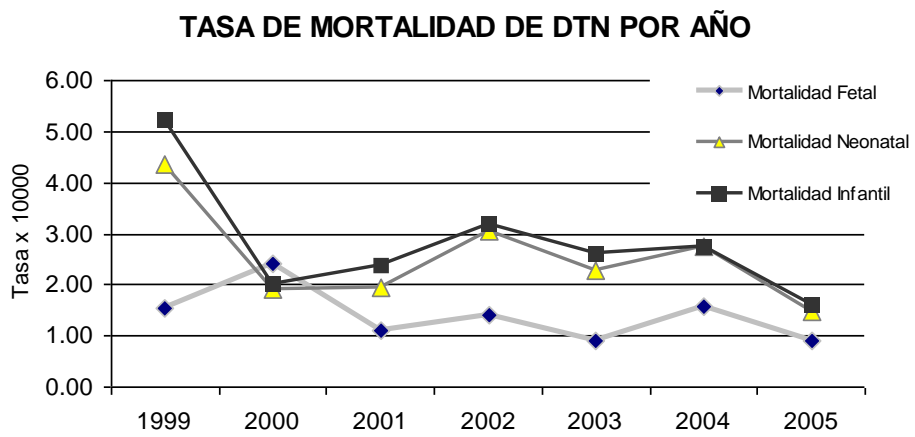


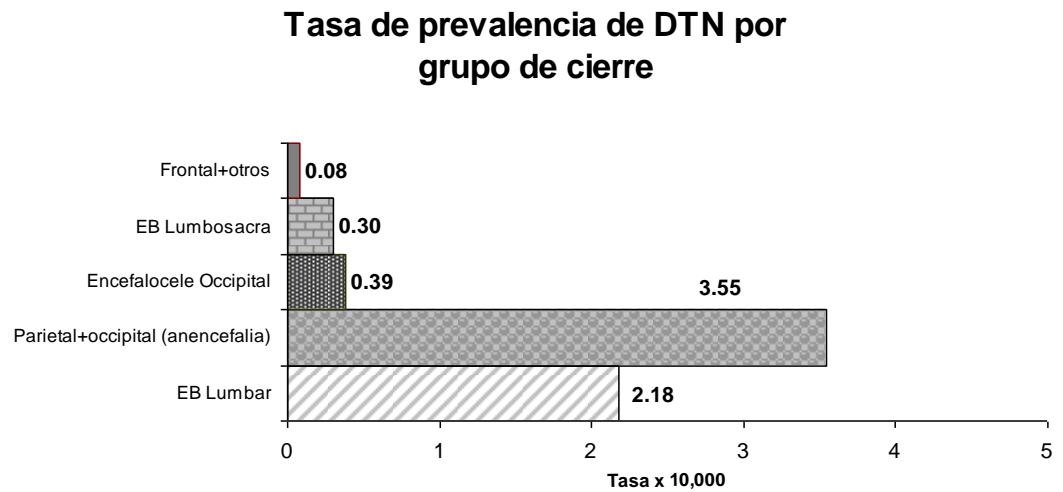
Figura 12. Tasa de mortalidad de DTN por año, Nuevo León 1999-2005



5.3 Prevalencia DTN, según el fallo de los distintos puntos de cierre.

El grupo 2 (anencefalia) fue el más numeroso, 54.6% del total y prevalencia de 3.55 por 10 000 recién nacidos, le siguió el grupo 1 (EB lumbar) con el 33.6% de frecuencia y tasa de 2.18; en el grupo 6 no se registraron casos. (Figura 13).

Figura 13. Tasa de prevalencia de DTN por grupo de cierre, Nuevo León 1999-2005

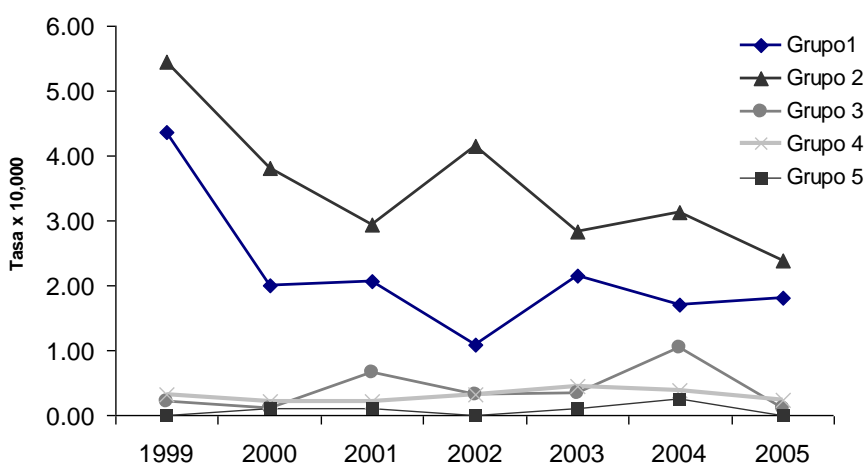


Contrario a lo esperado en la hipótesis 3, se observó una mayor prevalencia de DTN en el grupo 2 (anencefalia) que en el grupo 1 (EB lumbar) (3.6 vs. 2.18; razón de tasas de 1.63 e intervalos de confianza de 95% de 1.59 y 1.67 (Figura 14).

Figura 14. Prevalencia de DTN según según el fallo de los distintos puntos de cierre, Nuevo León 1999-2005

Grupo 1: E. B. Lumbar; Grupo 2: Anencefalia; Grupo 3: Encefalocele Occipital;
 Grupo 4: E. B.Sacro y Lumbo-sacro; Grupo 5: Encefalocele Frontal y otros; y Grupo 6: Cierres Discontinuos

Tasa de DTN por sitio de Cierre

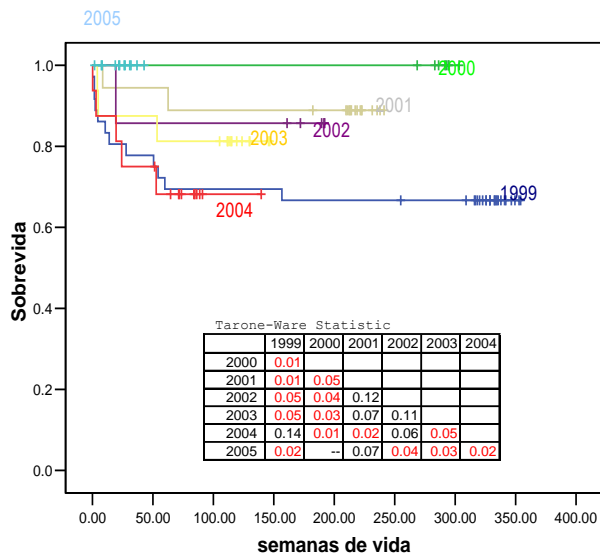


5.4 Sobrevida de los niños con espina bífida según año de nacimiento

De los DTN por espina bífida 5 (3.2%) fueron óbitos, 27 (17.5 %) murieron en el transcurso de 1 año, y 5 (3.2%) después de 1 año de edad, por lo que el análisis de sobrevivencia se realizó en 118 (76.1%) niños vivos. Se estimó que el tiempo promedio de sobrevivencia durante el periodo 1999-2005 fue de 5.5 años;

los casos de EB tienen en promedio, 82 posibilidades de 100, de permanecer vivos al año por lo que se corroboró la Ha4. “La tasa de sobrevida de espina bífida al primer año es del 70% o superior”. Se comparó la sobrevida de los niños con EB según año, sexo, zona de residencia, derechohabiencia, escolaridad y ocupación materna. A partir del 1999, se observó un incremento estadísticamente significativo en la sobrevida de los casos de EB con excepción del año 2004. (Figura 15)

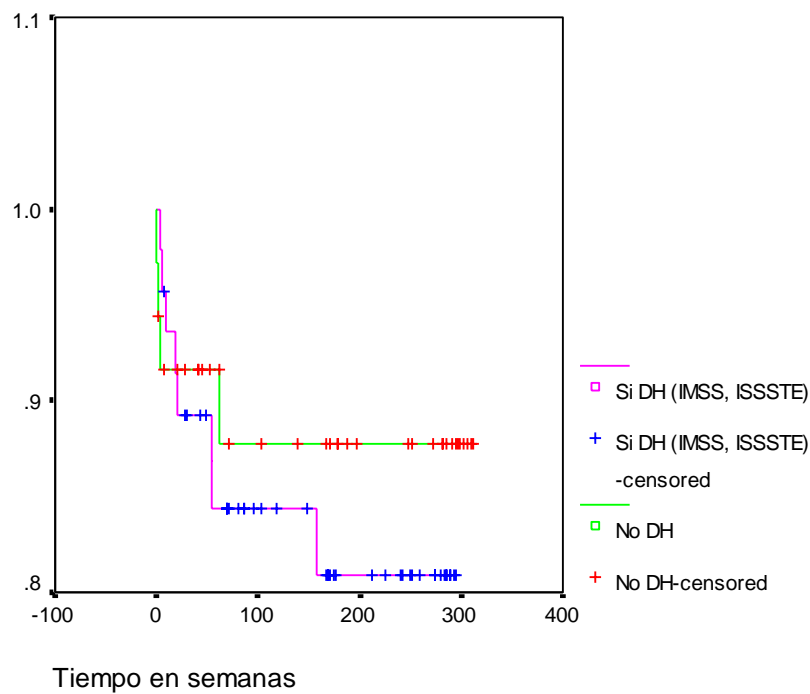
Figura 15. Comparación de la sobrevida de casos de EB según año de nacimiento, Nuevo León 1999-2005



La media de sobrevida de los casos de EB fue similar por sexo, en el hombre fue de 273.25 semanas (IC95% 243.5, 302.9) y en la mujer de 273.2 semanas (IC95%216.5, 288.7) (p=.365). Así también por zona de residencia, en la zona urbana fue de 257.6 semanas (IC95% 229.1, 286.0) y en la rural, 279.9

semanas (IC95% 245.2, 314,6) ($p=.382$). La derechohabiencia, escolaridad u ocupación materna, tampoco afectaron la sobrevida (Figuras 16, 17,18).

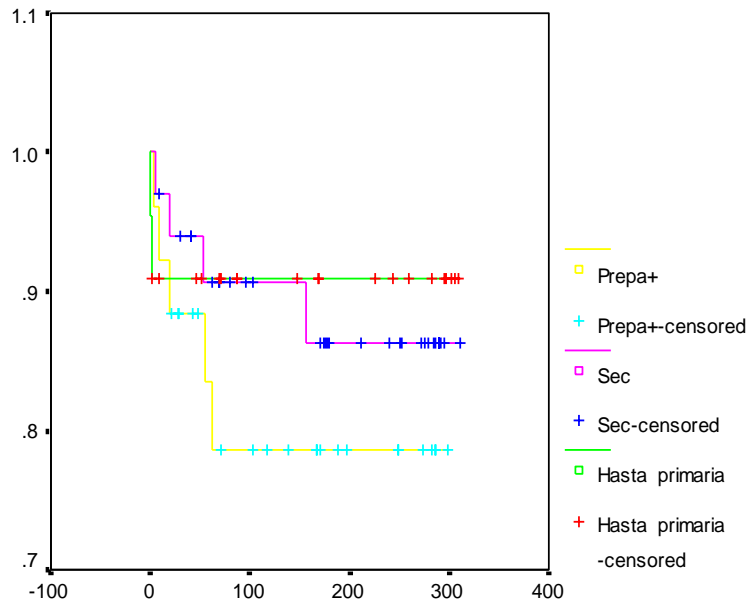
Figura 16. Comparación de la sobrevida de casos de EB según derechohabiencia, Nuevo León 1999-2005



	DH	Particular/Otros
Media sobrevida	247.43	275.25
IC95%	217.77, 277.08	242.53, 307.98

Tarone-Ware: $p=.6052$

Figura 17. Comparación de la sobrevida de casos de EB según escolaridad materna, Nuevo León 1999-2005



Tiempo en semanas

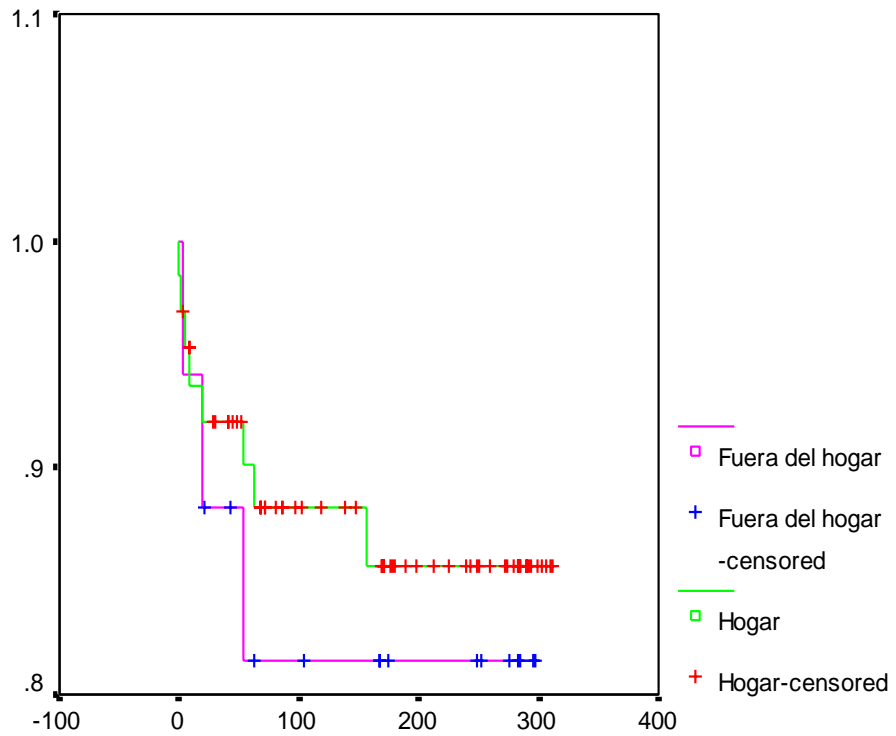
	Primaria	Secundaria	Prepa+
Media sobrevida	281.38	277.59	241.59
IC95%	244.31, 318.45	246.99, 308.20	197.06, 286.11

Tarone-Ware Primaria vs. Secundaria: $p=.9627$

Tarone-Ware Primaria vs. Pepa+: $p=.4550$

Tarone-Ware Secundaria vs. Prepa+: $p=.3502$

Figura 18. Comparación de la sobrevida de casos de EB según ocupación materna, Nuevo León 1999-2005



Tiempo en semanas

	Hogar	Fuera del hogar
Media sobrevida	272.94	247.24
IC95%	248.48, 297.39	195.79, 298.70

Tarone-Ware: p=.6009

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

La operación del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural del estado de Nuevo León, incluye a todas las instituciones del sector salud y ha mejorado la información en cuanto a oportunidad y calidad, lo que permite conocer el panorama epidemiológico de estos padecimientos en nuestra población. Después de la implementación de dicho Programa, en seis años de estudio, la tasa de prevalencia de casos se ha reducido significativamente. La distribución de DTN refleja que cada año nacen en promedio, 5 casos de anencefalia y EB menos que el año anterior. Un riesgo que se corre al estudiar las tendencias de un evento a lo largo del tiempo, es la observación de incrementos debido a mejoras de los sistemas de registros y/o mayor notificación de causas de muerte. No obstante, nuestro Estado mostró una tendencia decreciente, siendo la reducción del 58% en el último año, tanto para EB como anencefalia, con una consecuente disminución de la mortalidad y discapacidad infantil. Los DTN tienen un diagnóstico inequívoco al nacimiento, por lo que las cifras que se obtuvieron fueron fidedignas.

El perfil epidemiológico de los DTN no mostró predominio de género. Reportes de otros países como la India (97), China (98), Nigeria (99) y Palestina (100), han mostrado una mayor frecuencia en las mujeres, incluso un estudio mexicano realizado por Jiménez (2) en el cual se encontró mayor frecuencia de

DTN en el sexo femenino. Con respecto a la edad materna, se dice que hay mayor mortalidad fetal por DTN cuando las madres tienen menos de 20 años, como lo demuestran los estudios realizados en Beijín (98), India (97) y Estados Unidos de América (101,102). Otros autores refieren que los extremos de la vida reproductiva pueden considerarse como de riesgo para la aparición de DTN. Sin embargo, en nuestro medio, la edad de los progenitores se encontraba en edades óptimas para la reproducción. Por otra parte, los DTN se presentaron con mayor frecuencia en el 2º embarazo seguido por 1º, 3º y 4º embarazo, lo cual difiere de otros trabajos publicados, donde el mayor porcentaje lo ocuparon las primigestas. (103) En cuanto a la diabetes mellitus, se ha puesto de manifiesto que los hijos de madres diabéticas pueden presentar defectos de origen blastogénico (entre los que se encuentran los DTN) y de línea media, en mayor proporción que los de no diabéticas (105). En este estudio, el antecedente de diabetes en las madres de productos con DTN fue de tan solo 2%. El riesgo de aparición de DTN cuando existen antecedentes familiares previos oscila entre 3-5% (104) y este antecedente familiar se encontró positivo en el 12%.

Desde hace años, varios investigadores han estudiado las características epidemiológicas de los DTN según el nivel en el que se producen (105,106) intentando demostrar su heterogeneidad clínica y etiológica. La clasificación de los DTN según Van Allen (33) permite explicar todos los tipos de defectos clínicos. Cuando se analizan estas características epidemiológicas según el o los cierres afectados, se observa que los DTN tienen un comportamiento

desigual a lo largo del neuroeje. En Nuevo León, los dos tipos de DTN más frecuentes fueron la anencefalia (grupo 2) con el 55 % y la EB lumbar (grupo 1) con el 33 %; los DTN por fallo en dos cierres discontinuos no se registraron. La mortalidad más elevada fue del 81%, que correspondió lógicamente al grupo 2 o anencefalia mientras que la mortalidad por defecto del grupo 1 se situó alrededor del 13%.

Se ha demostrado que la profilaxis con AF periconcepcional es efectiva en zonas de alta y de baja prevalencia, como demuestra un estudio colaborativo realizado en China (65), y que posiblemente también reduzca las tasas de otros defectos congénitos. En Estados Unidos se utiliza en todas las mujeres en edad fértil un suplemento diario de 0.4 mg de AF para reducir el riesgo de aparición de estas malformaciones del tubo neural (15) y en Nuevo León se recomienda desde 1999 la dosis de 5.0 mg por semana para prevenir la ocurrencia y en forma diaria, para prevenir recurrencia. Entre los medicamentos ingeridos por la madre durante el primer trimestre del embarazo, el 49% de los casos no refieren haber tomado AF antes ni durante el embarazo, y el 50% lo tomó después del 1º mes de embarazo, por lo que se reafirma con estos datos obtenidos en múltiples investigaciones, donde se concluye que la deficiencia de folatos constituye uno de los factores de riesgo para la aparición de DTN en la población (15,58,64). La elección de la estrategia para implementar el programa de prevención con AF dependerá de la población destinataria y de los recursos disponibles. Es posible que un grupo de mujeres puedan estar tomando AF adecuadamente sobre todo aquellas que ya han tenido un hijo afectado. Por

ello, se analizó la frecuencia de recurrencia en hermanos de DTN. En nuestro Estado se registró solo un caso de recurrencia (0.25%) mientras que en la literatura se refieren cifras de alrededor del 3-5% (15). La frecuencia de recurrencia es más fidedigna en México que en otros países, ya que no hay posibilidad legal de aborto en nuestro país. Como conclusión, puede señalarse que, en su conjunto, los DTN en nuestra población presentan una epidemiología desigual a la de otros países.

Las malformaciones congénitas son causa importante de mortalidad neonatal, enfermedad, invalidez y muerte durante los primeros años de vida. Conocerlas, prevenirlas, diagnosticarlas y en última instancia repararlas, permite mejorar la calidad de vida de los RNV. (107,108). Con respecto a la EB, la tasa de sobrevivencia al primer año fue superior al 70% (17), y fue independiente de factores tales como el sexo, residencia, derechohabiencia, escolaridad y ocupación materna. Algunos países en desarrollo reportan que la mortalidad por esta causa es cercana al 100% al año de vida. (109)

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

1. En su conjunto, los DTN en el estado de Nuevo León presentan una epidemiología desigual a la de otros países. La frecuencia de DTN fue en edad reproductiva óptima de los padres y no en extremos de la vida; en el 2º embarazo y no el primero; así también el antecedente de diabetes, hipertermia, ingesta de medicamentos antagonistas de AF, y/o antecedente de DTN, fue poco común.
2. Solamente el 0.5% de las mujeres habían consumido AF tres meses antes del embarazo. Se debe enfatizar el uso de la vitamina en forma adecuada para la prevención de estos defectos, ya que estos padecimientos no solo producen un trastorno a los individuos afectados, sino una carga emocional y económica a la familia y la sociedad. Por lo tanto, representan un importante problema de salud pública.
3. Como se esperaba, la tasa de prevalencia por DTN fue menor en 2005 en comparación a 1999; disminuyó de 10.4 vs. 4.5 por 10 000 RN.
4. Como se esperaba, la tasa de mortalidad por DTN, fue menor en 2005 en comparación a 1999; disminuyó de 7.2 a 2.2 por 10 000 nacimientos
5. Las características clínico-epidemiológicas de los DTN de nuestra casuística reproduce la documentada en las bibliografías médicas, los sitios de cierre más frecuentes fueron el grupo 2 (anencefalia) seguido por el grupo 1 (EB lumbar).

6. Se estimó que el tiempo promedio de supervivencia durante el periodo 1999-2005 fue de 5.5 años; los casos de EB tienen en promedio, 82 posibilidades de 100, de permanecer vivos al año.
7. La tasa de supervivencia de casos de EB no se ve influenciada por sexo, escolaridad y ocupación materna, zona de residencia o derechohabencia.
8. Se recomienda implementar un registro equivalente en calidad y confiabilidad a otras malformaciones congénitas en todos los recién nacidos y mortinatos, permitiendo el análisis de sus frecuencias y la posible disminución.

CAPÍTULO 8

BIBLIOGRAFÍA

1. Arredondo-de Arreola G, Rodríguez-Bonito R, Treviño-Alanís MG, Arreola-Arredondo B, Astudillo-Castillo G, Russildi JM. Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. Bol Med Hosp. Infant Mex 1990; 47: 822-827.
2. Jiménez-Balderas E, Salamanca-Gómez F, Martínez-Apac S, Bracho-Solís M. Estudio de malformaciones congénitas en 105,825 nacimientos consecutivos. Bol Med Hosp Infant Mex 1985; 42:744-748.
3. Borja Aburto VH, Bermúdez-Castro O, Lacasaña-Navarro M, Kuri P, Bustamante-Montes P, Torres Meza V. Dificultades en los métodos de estudio de exposiciones ambientales y defectos del tubo neural. Salud Pública de México 1999; 41: supl 2: S 124- S131.
4. Cortés F. Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural. Rev. chil. pediatr. 2003, vol.74, no.2, p.208-212.
5. Murray CJL, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349:1269-1276.
6. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología e Informática, Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas vitales. Capítulo Mortalidad. México, DF: SSA, 1998.
7. Laurence KW. Prenatal detection and prevention of neural tube defects in South Wales. J Soc Health 1986; 106: 153-160.
8. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptional use of vitamins and the occurrence of neural tube defects. JAMA 1988; 260: 3141-3145.
9. March of Dimes Global Programs Newsletter March of Dimes, 2002. January 2003.
10. Organización Mundial de la Salud. World Atlas of Birth Defects. Disponible en URL: <http://www.who.int/home-page/index.es.shtml> (acceso 2 /05/02).

11. Martínez-Villarreal LE, Ayala-Alvarado C, Limón-Benavides C. Defectos congénitos y mortalidad en el estado de Nuevo León. *Medicina Universitaria* 1990; 1:113-117.
12. Arredondo P, Velazco MR, Hernández R, Villarreal JZ, Martínez LE. Mortality due to neural tube defects in the State of Nuevo Leon, Mexico. *Teratology* 2000; 61(6):473.
13. Campbell LR, Sohal GS. The pattern of neural tube defects created by secondary reopening of the neural tube. *J. Child Neural* 1990; 5:336-40.
14. Keena B, Sadovnick A, Baird P, Hall J. Risks to sibs of probands with neural tube defects: data for clinic population in British Columbia. *Am J Med Genet* 1986; 25:563-73.
15. Centers for Disease Control and Prevention: Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR*; 1991:40:513-516.
16. MRC Vitamin study research group: prevention of the NTD: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338:131-7.
17. Nelson, *Pediatría*. Tomo 2, Parte XXVII. El Sistema Nervioso, Capítulo 542: Malformaciones Congénitas del Sistema Nervioso Central.
18. Center for disease control and prevention: economic costs of birth defects and cerebral palsy-United States, 1992. *MMWR* 44:694, 1995.
19. Cobo A, García VA, Barriga A, López S, Nájera J. Frecuencia de malformaciones congénitas en recién nacidos vivos en León Guanajuato. *Rev Invest Clin* 1978; 30:277-281.
20. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Manual de procedimientos para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural. México, marzo 2005.
21. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología .Serie IV, nº 6, 2001.
22. Laurence. Hydrocephalus and Malformations of the Central Nervous System. In Jean W. Keeling (Ed). *Fetal and Neonatal Pathology*. Second edition. Springer-Verlag 1993, pp. 541-570.
23. Correa, A, *Texto de patología general*. Segunda edición.1990.

24. Nazer H. Julio, Anomalías congénitas estructurales en el recién nacido, Revista Hospital Clínico Universidad de Chile Vol. 13 N° 3 año 2002. pp2-4.
25. Müller F, O´ Rahilly R. The development of the human brain, the closure of the caudal neuropore, and the beginning of secondary neurulation at stage 12. *Anat Embryol* 1987; 176:413-30.
26. Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA* 1988; 259:558-62.
27. Langman J .Disco germinativo trilaminar (tercera semana de desarrollo). En: *Embriología Médica*. 4ª ed. México. Editorial Médica Panamericana; 1985. p. 55-62.
28. Toivonen S, Tarin D, Saxen L. The transmission of morphogenetic signals from amphibian mesoderm to ectoderm in primary induction. *Differentiation* 1976; 5:49-55.
29. Marvin Sodicoff. Embryology of the CNS. Disponible en URL: <http://www.courses.temple.edu/neuroanatomy/lab/embryo> (acceso 16/5/03).
30. O´ Rahilly R. Developmental stages in human embryos. Disponible en URL: http://www.natmeduse.afip.org/embryo/html/table_stages.html (acceso 23/12/02).
31. Yonsei University Department of Biology. Neurulation and axis induction. Disponible en URL: <http://biology.yonsei.ac.kr/dev> (acceso 17/5/03).
32. Morriss-Kay GM. Growth and development of pattern in the cranial neural epithelium of rat embryos during neurulation. *J Embryol Exp Morphol* 1981; 65(Suppl):225-41.
33. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC et al Evidence for multisite closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993; 47: 723743.
34. Copp AJ, Brook FA, Estibeiro P, Shum ASW, Cockroft DL. The embryonic development of mammalian neural tube defects. *Prog Neurobiol* 1990; 35:363-403.
35. Golden JA, Chernoff GF Anterior neural tube closure in the mouse: fuel for disagreement with the classical theory. *Clinical Research* 1983; 31: 127ª.

36. Busam KJ, Roberts DJ, Golden JA Clinical teratology and consultation case report. Two distinct anterior neural tube defects in a human fetus: evidence for an intermittent pattern of neural tube defects. *Teratology* 1993; 48: 399-403.
37. Martínez Frías ML, Sanchis A, Aparicio P, Blanco M, García MJ, Gómez Ullate J et al Description of the characteristics of cases with noncontiguous neural tube defects identified in a series of consecutive births. *Teratology* 1998; 57: 13-16.
38. Juriloff DM, Harris MJ. Mouse models for neural tube defects. *Hum Mol Genet* 2000; 9:993-1000.
39. Nakatsu T, Uwabe Ch, Shiota K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: Evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol* 2000; 201:455-66.
40. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341:1509-19.
41. Picar JJ. Toxicologie du developpement. Bélgica: Universidad Católica de Lovaina, 1989.
42. Holmes LB, Driscoll S, Atkins L: Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N Engl J Med* 1976; 294:365-369.
43. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC, Organización Panamericana de la Salud. La prevención de los defectos del tubo neural con ácido. Manual de Procedimientos para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural, marzo 2005.
44. Ou CY, Stevenson RE, Brown VK, Schwartzs CE, Allen WP, Khoury MJ, et al. 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996; 63: 610-614.
45. Tom KA, Eskes B. Folates and the fetus. *EurJ Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71:105-111.
46. Van Der Put NMJ, Steegers-Theunissen RPM, Frosst P, Trijbels FJM, Eskes TKAB, Van Der Heuvel LP, et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346: 1070-1071.

47. Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, Kirke PN, Burke H, Molloy AM, et al. A genetic defect in 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *Q J Med* 1995; 88: 763-6.
48. Goyette P, Summer JS, Milos R et al. Human methyleneterahydrofolate reductase: Isolation of cADN, mapping and mutation identification. *Nature Genet* 1994; 7:195-200.
49. Frosst P, Blom HJ, Milos R et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10:111-113.
50. Kang SS, Zhou J, Womng PWK, Kowalisy J, Strokosh G. Intermediate homocysteinemia: A thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988; 43:414-421.
51. Steegers–Theunissen RP. Folate metabolism and neural tube defects: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61:39-48.
52. Mills JL, McPartin JM, Kirke P. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet* 1995; 345:149-151.
53. Wills L, Mehta MM. Studies in "pernicious anemia" of pregnancy. Part I. Preliminary report. *Ind J Med Res* 1930; 17:777- 792.
54. Dirección Adjunta de Salud Materna y Perinatal. Programa de Acción Arranque Parejo en la Vida. El Ácido Fólico y la prevención de defectos al nacimiento. Secretaría de Salud, 2003.
55. Lucock M, Daskalakis I. New perspective on folate status: a differential role for the vitamin in cardiovascular disease, birth defects and other conditions. *Br J Biomed Sci* 2000; 57:254-60.
56. Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Thiamine, Rivo flavine, Niacine, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotine and Choline. National Academy Press, Washington, D.C. 1998; 8-26/36.
57. Herbert VD, Colamn N, Folic Acid and vitamin B12. In Shils ME, Young VR (eds): "Modern Nutrition in Health and Disease." 7thed. Philadelphia Lea & Febiger, p 388-416.

58. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Vitamin deficiencies and neural tube defects. Arch Dis Child 1976; 51:944.
59. Gregory JF III. Case study: folate bioavailability. J Nutr 2001; 131:1976 S-82S.
60. Czeizel AE, Duddas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992; 327:1832-1835.
61. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. Brit Med J 1993; 306: 1645-1648.
62. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of Neural Tube Defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 1991; 338:131-5.
63. U.S. Public Health Service: Recommendation for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR 1992; 41: 1.
64. Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anemia, abruption and abortion. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1964; 71:529.
65. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, y cols. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. N Engl J Med 1999; 341:1485-90.
66. Martínez-De Villarreal LE, Limón-Benavides C, Valdez-Leal R, Sánchez-Peña MA, Villarreal-Pérez JZ. Efecto de la administración semanal de ácido fólico sobre los valores sanguíneos. Salud Pública Mex 2001; 43:103-107.
67. Wald NJ, Folic acid and neural tube defects: the current evidence and implications for prevention. Ciba Found Symp 1994; 181:192-211.
68. Gadow EC. Primary Prevention of Birth Defects. Proceedings of the 5th World Congress of Perinatal Medicine. The Perinatal Medicine of the New Millennium Editors. Carrera JM, Cabero LR, Monduzzi Editore. 2001; p: 319-325.
69. Definición y fines de la epidemiología. En: Jeniceck M, Cléroux R, editores. Epidemiología: principios, técnicas, aplicaciones. 1ª ed. Barcelona: Salvat Editores, S. A.; 1987. p. 1-11.

70. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2:1358.
71. Secretaría de Salud. Manual para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural. México, D.F.: Dirección General de Epidemiología, SSA, Octubre 1993.
72. Pan American Health Organization. El Paso Field Office. US-México border. En línea. URL disponible en: <http://www.fep.paho.org/epibul5/p2.htm>.
73. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. La salud en las Américas. Washington, DC: PAHO-WHO, 1998. Publicación Científica No. 569.
74. Edmonds LD, Layde PM, James LM, Flynt JW, Erickson JD, Ozkley GP. Congenital malformations surveillance: Two American systems. *Int J Epidemiol* 1981; 10(3):247-252.
75. Lynberg MC, Khoury MJ. Interaction between Epidemiology and Laboratory Sciences in the Study of Birth Defects Risk Factor Surveillance in Metropolitan Atlanta. *J Toxicol Environ Health* 1993; 40:435-444.
76. Sever LE, Lynberg MC, Edmonds LD. The impact of congenital malformations on public health. *Teratology*. 1993; 48(6):547-549.
77. ECLAMC. Manual Operacional 1995, Rio de Janeiro, 1995.
78. Eurocat: Member registries. Disponible en URL: <http://www.eurocart.ulste.acuk/memberreg/memberreg.html> (acceso 4/3/03).
79. Salvador J, García-Miñaur S, Caballón MR, Mosquera C, Baena N, García López E, y cols. Registro poblacionales de defectos congénitos en España. *An Esp Pediatr* 1998; 48:575-82.
80. Martínez-Frías ML. Manual Operacional. ECEMC, 5^a ed. Madrid: Martínez Frías y Bermejo, 1995; 21-52.
81. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V, nº 1, 2002. ISSN: 0210-3893.

82. Congenital Malformations Worldwide: A report from The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. International Centre for Birth Defects, Italy 1997.
83. International Clearinghouse for birth defects monitoring system. Congenital malformations. World Wide Report, Amsterdam: Elsevier Publishers. 1991.
84. Ruiz-Matuz C, Fernández-Quintanilla G, Luna-Guzmán P, Tapia-Conyer R. Panorama epidemiológico de los defectos del tubo neural en México. Gac Med Mex 1995; 131: 485-489.
85. Khoury MJ, Cordero JF, Greenberg F, James L M, Erickson JD. Population study of the VACETERL Association: Evidence for its etiologic heterogeneity. Pediatrics 1983; 71:815-820. 105-114.
86. Aparicio Mex J. Espina Bífida. Delimitaciones Conceptuales .Disponible en URL: [http:// www.aeped.es/protocolos/neurologia/18-espina.pdf](http://www.aeped.es/protocolos/neurologia/18-espina.pdf).
87. Laurence KM: The effect of early surgery for spina bifida cystica on survival and quality of life. Lancet 1974; I: 301-304.
88. Menzies, R.G., Parkin, J. M. Prognosis for babies with meningomyelocele and high lumbar paraplegia at birth. The Lancet. Nov. 2, 1985 p. 993-5.
89. Sutton LN, Charney EB, Bruce DA, Schut L. Myelomeningocele- the question of selection. Clin Neurosurg.1986; 33, 371-81.
90. Lorber, J. Early Results of Selective Treatment of Spina Bifida Cystica. Br. Med. J.1973 October 27; 4 (5886); 201 -204.
91. McLaughlin, JF, Shurtleff, DB, Lamers, JY, Stuntz, JT, Hayden, PW, Kropp, RJ. Influence of prognosis on decisions regarding the care of newborns with myelodysplasia. N Engl J Med 1985 312: 1589-1594.
92. Hide DW, Williams HP, Ellis HL. The outlook for the child with a myelomeningocele for whom early surgery was considered inadvisable. Dev. Med. Child. Neurol. 1972 Jun; 14(3): 304-7.
93. Milunsky A, Alpert E. Results and benefits of maternal serum alpha-fetoprotein screening program. JAMA 1984; 252:1438.
94. Brock DJH, Bolton AE, Monaghan JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoprotein measurement. Lancet 1973; 2:923.

95. Sanchis Calvo, A y Martínez-Frías ML. Estudio clínico epidemiológico de los DTN clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. *Anales Pediatría* 2001; 54:165-173.
96. Rothman K.J. Greenland S. Measures o diseases frequency. En: Rothman K.J., editor. *Modern Epidemiology*. 2ª ed. Boston: Little, Brown And Company; 1998. pag. 29-46.
97. Kulkarni ML, Mathew MA, Reddy V. The range of neural tube defects in southern India. *Archives of Disease in Childhood*, 1989; 64(2):201-204.
98. Lian ZH, Yang HY, Li Z. Neural tube defects in Beijing-Tianjin area of China. Urban-rural distribution and some other epidemiological characteristics. *J Epidemiol Community Health* 1987; 41(3):259-262.
99. Airede KI. Neural Tube Defects in the Middle Belt of Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics* 1992; 38(1):27-30.
100. Dudin A. Neural tube defect among Palestinians: a hospital-based study. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17(3):217-222.
101. Sever LE. An epidemiologic study of neural tube defects in Los Angeles County II. Etiologic factors in an area with low prevalence at birth. *Teratology* 1982; 25(3):323-334.
102. Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, Cooper SP, Greenberg F. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors. *Am J Epidemiol* 1996; 143(1):12-24.
103. Figueroa Fuentes R y Jiménez Buchalte C. Defectos del Tubo Neural y Acido Fólico: ¿Cuándo y Cómo? *Revista Medica Hondureña*. Vol. 66. No 3 1998.
104. Martínez Frías ML. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in the diabetic's mothers: Identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1994; 51:108-13.
105. Hall JG, Friedman JM, Kenna BA, Popkin J, Jawanda M, Arnold W. Clinical, genetic and epidemiological factors in neural tube defects. *Am J Hum Genet* 1988; 43:827-37.


106. Shaw GM, Jensvold NG, Wasserman CR, Lammer EJ. Epidemiologic characteristics of phenotypically distinct neural tube defects among 0.7 million California births, 1983-1987. *Teratology*.
107. Avila RE, Samar ME, Juri H, Fabro S P de. Effects of He-Ne laser irradiation on chick embryo mesonephros. *J Clin Laser Med Surg*. 1992; 10(4):287-90.
108. Avila RE, Samar Fabro S P de, Leguina M, Juri H. Histology changes produced by non ionizing radiation in the chick embryo. *Rev Fac Cien Med. Univ Nac Cordoba*. 1994; 52(1):27-30.
109. Moore CA, Li S, Li Z, Hong S, Gu H, Berry RJ, y cols. Elevated rates of severe neural tube defects in a high prevalence area in northern China. *Am J Med Genet* 1997; 73:113-118.

ANEXOS

ANEXO A

ESTUDIO DE CASO DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Versión para e-mail



**SISTEMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA
VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (SVEDTN)**

ESTUDIO DE CASO DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

FOLIO **DTN-1-04**

DÍA	MES	AÑO

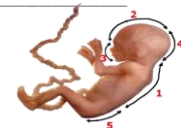
F. DE NAC. DE LA MADRE

DÍA	MES	AÑO

F. DE NAC. DEL PRODUCTO

IDENTIFICACION	NOMBRE:	APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO	NOMBRES (S)
	DOMICILIO ACTUAL:	ESTADO		MUNICIPIO
	DOMICILIO PREVIO: (3 PRIMEROS MESES DE EMBARAZO):	LOCALIDAD	CALLE	NUMERO
		ESTADO	MUNICIPIO	
	LOCALIDAD	CALLE	NUMERO	
NOMBRE:	ESTADO:		MUNICIPIO:	CLAVE:
ESTADO:	MUNICIPIO:		JURISDICCION:	

III. NOTIFICACION

<p>1. FECHA DE NOTIFICACION</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 33px;">DÍA</td><td style="width: 33px;">MES</td><td style="width: 33px;">AÑO</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> <p>2. FUENTE DE NOTIFICACION</p> <p>1. CERTIFICADO DE DEFUNCION <input type="checkbox"/></p> <p>2. CERTIFICADO DE MUERTE FETAL <input type="checkbox"/></p> <p>3. REGISTRO HOSPITALARIO <input type="checkbox"/></p> <p>4. ACTA DE DEFUNCION <input type="checkbox"/></p> <p>5. OTRO* <input type="checkbox"/></p> <p>9. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>*ESPECIFIQUE: _____</p> <p>3. FOLIO <input type="text"/></p> <p>4. INSTITUCION NOTIFICANTE</p> <p>1. SSA <input type="checkbox"/></p> <p>2. IMSS <input type="checkbox"/></p> <p>3. ISSSTE <input type="checkbox"/></p> <p>4. SEDENA <input type="checkbox"/></p> <p>5. SEMAR <input type="checkbox"/></p> <p>6. IMSS-OPORT. <input type="checkbox"/></p> <p>7. PEMEX <input type="checkbox"/></p> <p>8. SEGURO POPULAR <input type="checkbox"/></p> <p>9. PRIVADO <input type="checkbox"/></p> <p>10. OTRO <input type="checkbox"/></p> <p>99. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p>	DÍA	MES	AÑO				<p>12. DERECHOHABIANCIA</p> <p>1. SSA <input type="checkbox"/></p> <p>2. IMSS <input type="checkbox"/></p> <p>3. ISSSTE <input type="checkbox"/></p> <p>4. SEDENA <input type="checkbox"/></p> <p>5. SEMAR <input type="checkbox"/></p> <p>6. IMSS-OPORT. <input type="checkbox"/></p> <p>7. PEMEX <input type="checkbox"/></p> <p>8. SEGURO POPULAR <input type="checkbox"/></p> <p>9. PRIVADO <input type="checkbox"/></p> <p>10. OTRO <input type="checkbox"/></p> <p>99. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>13. ADICCIONES</p> <p>1. NINGUNA <input type="checkbox"/></p> <p>2. TABACO <input type="checkbox"/></p> <p>3. ALCOHOL <input type="checkbox"/></p> <p>4. INHALABLES <input type="checkbox"/></p> <p>5. DROGAS <input type="checkbox"/></p> <p>6. OTRA* <input type="checkbox"/></p> <p>7. TODAS <input type="checkbox"/></p> <p>9. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>*ESPECIFIQUE: _____</p> <p>14. PADECE ALGUN DTN?</p> <p>1. SI <input type="checkbox"/></p> <p>2. NO <input type="checkbox"/></p> <p>3. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>15. EXISTE PARENTESCO CON SU PAREJA?</p> <p>1. SI <input type="checkbox"/></p> <p>2. NO <input type="checkbox"/></p> <p>3. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>16. HA TENIDO UN HIJO CON DTN?</p> <p>1. SI <input type="checkbox"/></p> <p>2. NO <input type="checkbox"/></p> <p>3. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>17. TIENE FAMILIARES CON DTN?</p> <p>1. SI <input type="checkbox"/></p> <p>2. NO <input type="checkbox"/></p> <p>3. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>18. ESPECIFIQUE EL TIPO DE MALFORMACION</p> <p>1. ANENCEFALIA <input type="checkbox"/></p> <p>2. ENCEFALOCELE <input type="checkbox"/></p> <p>3. MIELOMENINGOCELE <input type="checkbox"/></p> <p>4. MENINGOCELE <input type="checkbox"/></p> <p>5. OTRAS ESPINAS BIFIDAS* <input type="checkbox"/></p> <p>6. OTRAS MALF. CONG. DEL ENCEFALO <input type="checkbox"/></p> <p>7. OTRAS MALF. CONG. DEL SIST. NERVIOSO <input type="checkbox"/></p> <p>*ESPECIFIQUE: _____</p> <p>19. ANTECEDENTES G-O</p> <p>No. DE EMBARAZOS <input type="text"/></p> <p>No. DE PARTOS <input type="text"/></p> <p>No. DE CESAREAS <input type="text"/></p> <p>No. DE ABORTOS <input type="text"/></p> <p>No. DE HIJOS NACIDOS VIVOS <input type="text"/></p> <p>No. DE HIJOS VIVOS ACTUALMENTE <input type="text"/></p> <p>20. DONDE SE ATENDIO DEL ULTIMO PARTO?</p> <p>1. CLINICA-HOSPITAL/ 4. PARTERA <input type="checkbox"/></p> <p>2. CONSULTORIO <input type="checkbox"/></p> <p>3. HOGAR <input type="checkbox"/></p> <p>9. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>21. TOMO ACIDO FOLICO?</p> <p>1. UN AÑO PREVIO AL EMBARAZO <input type="checkbox"/></p> <p>2. 3 MESES PREVIOS AL EMBARAZO <input type="checkbox"/></p> <p>3. 1ER TRIMESTRE <input type="checkbox"/></p> <p>4. NO TOMO <input type="checkbox"/></p> <p>5. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>22. PADECIO DIABETES?</p> <p>1. PREVIA AL EMBARAZO <input type="checkbox"/></p> <p>2. 1ER TRIMESTRE <input type="checkbox"/></p> <p>3. 2O TRIMESTRE <input type="checkbox"/></p> <p>9. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p>	<p>23. PADECIO HIPERTERMIA?</p> <p>1. 1ER TRIMESTRE <input type="checkbox"/></p> <p>2. NO TUVO <input type="checkbox"/></p> <p>9. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>24. HUBO EXPOSICION A ANTICONVULSIVOS?</p> <p>1. 3 MESES PREVIOS AL EMBARAZO <input type="checkbox"/></p> <p>2. 1ER TRIMESTRE <input type="checkbox"/></p> <p>3. NO TUVO <input type="checkbox"/></p> <p>9. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>25. HUBO EXPOSICION A PLAGUICIDAS O SUSTANCIAS TOXICAS?</p> <p>1. UN AÑO PREVIO AL EMBARAZO <input type="checkbox"/></p> <p>2. 3 MESES PREVIOS AL EMBARAZO <input type="checkbox"/></p> <p>3. 1ER TRIMESTRE <input type="checkbox"/></p> <p>4. NO TUVO <input type="checkbox"/></p> <p>9. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>* ESPECIFIQUE: _____</p> <p>VI DATOS DEL PRODUCTO</p> <p>26. FECHA DE NACIMIENTO</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 33px;">DÍA</td><td style="width: 33px;">MES</td><td style="width: 33px;">AÑO</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> <p>27. FECHA DE DEFUNCION</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 33px;">DÍA</td><td style="width: 33px;">MES</td><td style="width: 33px;">AÑO</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> <p>28. EDAD GESTACIONAL (semanas) <input type="text"/></p> <p>29. SEXO</p> <p>1. MASCULINO <input type="checkbox"/></p> <p>2. FEMENINO <input type="checkbox"/></p> <p>3. INDIFFERENCIADO <input type="checkbox"/></p> <p>9. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>30. CONDICION AL NACIMIENTO</p> <p>1. VIVO <input type="checkbox"/></p> <p>2. MUERTO <input type="checkbox"/></p> <p>3. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>31. ESTADO ACTUAL</p> <p>1. VIVO <input type="checkbox"/></p> <p>2. MUERTO <input type="checkbox"/></p> <p>3. SE IGNORA <input type="checkbox"/></p> <p>32. TIPO DE MALFORMACION</p> <p>1. ANENCEFALIA <input type="checkbox"/></p> <p>2. ENCEFALOCELE <input type="checkbox"/></p> <p>3. MIELOMENINGOCELE <input type="checkbox"/></p> <p>4. MENINGOCELE <input type="checkbox"/></p> <p>5. OTRAS ESPINAS BIFIDAS <input type="checkbox"/></p> <p>6. OTRAS MALF. CONG. DEL ENCEFALO <input type="checkbox"/></p> <p>7. OTRAS MALF. CONG. DEL SIST. NERVIOSO <input type="checkbox"/></p> <p>*ESPECIFIQUE: _____</p> <p>33. SITIO <input type="checkbox"/></p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>OBSERVACIONES: _____</p>	DÍA	MES	AÑO				DÍA	MES	AÑO			
DÍA	MES	AÑO																		
DÍA	MES	AÑO																		
DÍA	MES	AÑO																		

IV. ANTECEDENTES DEL PADRE

5. EDAD

6. ESCOLARIDAD

1. NINGUNA

2. PRIMARIA

3. SECUNDARIA

4. PREPARATORIA

5. CARRERA TEC.

6. LICENCIATURA

7. POSTGRADO

8. OTRA

9. SE IGNORA

7. OCUPACION

1. CAMPESINO

2. OBRERO

3. COMERCIANTE

4. EMPLEADO

5. PROFESIONISTA

6. ESTUDIANTE

7. OTRA*

9. SE IGNORA

*ESPECIFIQUE: _____

8. ADICCIONES

1. NINGUNA

2. TABACO

3. ALCOHOL

4. INHALABLES

5. DROGAS

6. OTRA*

7. TODAS

9. SE IGNORA

*ESPECIFIQUE: _____

V. ANTECEDENTES DE LA MADRE

9. EDAD

10. ESCOLARIDAD

1. NINGUNA

2. PRIMARIA

3. SECUNDARIA

4. PREPARATORIA

5. CARRERA TEC.

6. LICENCIATURA

7. POSTGRADO

8. OTRA

9. SE IGNORA

7. OCUPACION

1. HOGAR

2. OBRERA

3. COMERCIANTE

4. EMPLEADA

5. PROFESIONISTA

6. ESTUDIANTE

7. OTRA*

9. SE IGNORA

*ESPECIFIQUE: _____

ANEXO B

SEGUIMIENTO DE MADRES CON PRODUCTO CON DTN



SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA
DIRECCIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

DTN- 3-04

SISTEMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (SVEDTN)
SEGUIMIENTO DE MADRES CON PRODUCTOS CON DTN

ENTIDAD: _____ / / / JURISD/DELEG: _____ INSTITUCION: _____ FECHA: / / / / / / /

Instrucciones: Anote la respuesta correspondiente de acuerdo a lo solicitado en cada reactivo.

No.	NOMBRE O FOLIO DE LA MADRE	FECHA DEL SEGUIMIENTO	EDAD DE LA MADRE	FECHA DE NAC. DEL PRODUCTO CON DTN	NUEVO EMBARAZO 1=SI, 2=NO	CONTROL PRENATAL 1=SI, 2=NO	SUPLEM. DE AC. FOLICO 1=SI, 2=NO	RESULTADO DEL EMBARAZO (marcar la(s) respuesta(s) con "X")						
								PRODUCTO SIN DTN	ANENCEF.	MMC	ENCEF.	MC	OTRO (ESPECIF.)	
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dra. Patricia del Carmen Arredondo Vásquez
Candidata para el grado de
Maestría en Ciencias.

Tesis: **COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS DEFECTOS DE TUBO NEURAL 1999-2005 EN EL ESTADO DE NUEVO LEÓN.**

Datos personales:

Fecha de Nacimiento: 20 de Junio de 1960

Lugar de Nacimiento: Monterrey, N. L.

Estado Civil: Casada

Nombre del cónyuge: Rodrigo Rodríguez Hernández Edad: 47 años

Hijas: Adriana Rodríguez Arredondo de 18 años de edad, cursando el 4° Semestre de Facultad de Medicina.

Alejandra Rodríguez Arredondo de 14 años de edad, cursando el 3° año de Secundaria.

Nombre del padre: Miguel Arredondo Ureña (finado).

Nombre de madre: Ma. Luisa Viuda de Arredondo Edad: 66 años

Educación

1976: Bachillerato en Chihuahua, Chihuahua

1976 a 1977: Preparatoria N° 2 de la UANL

1978 a 1984: Licenciatura en la Facultad de Medicina en la Universidad Autónoma de Nuevo León (Medico Cirujano Partero).

1983 a 1984: Servicio Social en el Centro de Salud de Cerralvo de los Servicios de salud de Nuevo León.

1985 a 2003: Diversos cursos con Temas de Medicina General, avalados por UANL, Gobierno del Estado, Facultad de Medicina.

1995-1997: Programa Nacional de Actualización y Desarrollo Académico para el Médico General avalado por la Academia Nacional de Medicina en coordinación con la Facultad de Medicina de la U A N L.

Febrero a Junio de 1998: Curso de Posgrado de Educadores en Diabetes avalado por la Fac. de Medicina de la U A N L en Coordinación con el Hospital Universitario.

2 al 27 de Julio del 2001: Diplomado Internacional en Epidemiología aplicada, realizada en la ciudad de México avalado por la UNAM en coordinación con la Secretaría de Salud.

2001 a 2004 Maestría en Epidemiología

Experiencia Profesional:

1985-1986: Médico General en YMCA (Unidad Deportiva), Chihuahua, Chihuahua

1987-1992: Médico General MEXFAM (Asociación Civil dedicada a la Planificación Familiar) Monterrey, N. L.

1992-1996: Médico General en Farmacia, Monterrey, N. L.

1996-2003: Médico General de Marzo a Noviembre de 1996 en el Centro de Salud Carlos Salinas de Gortari en Cadereyta, Jiménez, N. L. de los Servicios de Salud de Nuevo León.

Noviembre de 1996 a Marzo de 1997 Auxiliar de Epidemiología en la Jurisdiccional Sanitaria N° 6 (Cadereyta) de los Servicios de Salud de Nuevo León.

De Abril de 1997 a Agosto de 1998, Epidemióloga Jurisdiccional en la Jurisdiccional Sanitaria N° 6 (Cadereyta) de los Servicios de Salud de Nuevo León.

A partir de Agosto de 1998 a la fecha Coordinador Médico Estatal en el Departamento de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaria de Salud de Nuevo León.

Ponencias: Tipo Oral y/o carteles en Congresos Internacionales y nacionales.

Reconocimientos:

- 1° lugar en el trabajo titulado Disminución de la Incidencia de defectos del tubo neural en N. L. dentro del **XIX Congreso Nacional de Investigación Biomédica** otorgado por la Facultad de Medicina de la UANL en octubre 2001
- 2° lugar en el **Concurso Estatal de Investigación en Salud** en el área de Salud Reproductiva otorgada por el poder ejecutivo del Estado de Nuevo León en diciembre de 2002
- 1° Lugar al mejor Trabajo de investigación, presentado durante el **V Congreso regional y II Reunión zona Norte de Salud Pública** otorgada por la Sociedad Mexicana de Salud Pública, a.C. y la Sociedad Nuevoleonesa de Salud pública, A.C. en septiembre de 2004.