



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

**DEFECTOS DE TUBO NEURAL: EXPERIENCIA DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FETAL DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA MATERNO-FETAL

PRESENTADA POR LA

DRA. MÓNICA CRISTINA CRUZ LEMINI



PROFESOR TITULAR: DR MARIO E. GUZMÁN HUERTA

ASESORES: DRA SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

DR JUAN MANUEL GALLARDO GAONA

DRA BERENICE VELÁZQUEZ TORRES

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

... A mi familia, por su paciencia y comprensión de tiempos difíciles y estudios prolongados.

... A mis compañeros, sin los cuales este año hubiera sido aún más difícil de endurar y mil veces menos divertido...

... A mis maestros, por la enseñanza, la convivencia, pero sobre todo la paciencia que requiere lidiar con la curiosidad insaciable y las preguntas que esto conlleva.

... Al Instituto, por tenerme 2 años más, por lo cual me siento muy afortunada y agradecida.

Gracias.

Science is not only compatible with spirituality; it is a profound source of spirituality.

Science is a way of thinking much more than it is a body of knowledge.

Somewhere, something incredible is waiting to be known.

-Carl Sagan-

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. RESUMEN / ABSTRACT	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
4. MARCO TEÓRICO	
a. <i>Historia</i>	<i>6</i>
b. <i>Epidemiología</i>	<i>7</i>
c. <i>Embriología</i>	<i>9</i>
d. <i>Clasificación</i>	<i>12</i>
e. <i>Etiología</i>	<i>15</i>
f. <i>Diagnóstico</i>	<i>18</i>
g. <i>Riesgo de Recurrencia</i>	<i>21</i>
h. <i>Prevención</i>	<i>21</i>
5. OBJETIVOS	
a. <i>General</i>	<i>22</i>
b. <i>Específicos</i>	<i>22</i>
6. HIPÓTESIS	22
7. JUSTIFICACIÓN	23
8. DISEÑO METODOLÓGICO	
a. <i>Lugar y duración</i>	<i>24</i>
b. <i>Universo</i>	<i>24</i>
c. <i>Unidades de observación</i>	<i>24</i>
d. <i>Muestreo</i>	<i>24</i>
e. <i>Tamaño de la muestra</i>	<i>24</i>
f. <i>Variables</i>	<i>24</i>
g. <i>Criterios de inclusión</i>	<i>27</i>
h. <i>Criterios de exclusión</i>	<i>27</i>
i. <i>Análisis</i>	<i>27</i>
j. <i>Recursos</i>	<i>27</i>
9. RESULTADOS	28
10. DISCUSIÓN	36
11. CONCLUSIONES	40
12. ANEXOS O APÉNDICES	
a. <i>Hoja de recolección de datos</i>	<i>41</i>
13. BIBLIOGRAFÍA	43

1. INTRODUCCIÓN

Los defectos de tubo neural son de los defectos congénitos más frecuentes en el mundo por su impacto en la morbimortalidad y la calidad de vida. Sus secuelas, principalmente las neurológicas, varían importantemente dependiendo del tipo de lesión y el nivel al que se encuentra, dando un espectro de la enfermedad amplio y diferente. De manera reciente y debido a la difusión e implementación de programas preventivos, México perdió su liderazgo a nivel mundial en la prevalencia de defectos del cierre de tubo neural; actualmente ocupa el segundo lugar con una frecuencia de 8 por cada 10,000 recién nacidos vivos. Ha mostrado una reducción constante en las últimas décadas gracias a la institución de programas nacionales de suplementación de ácido fólico, ya que llegó a ser de 18 por cada 10,000 recién nacidos vivos.

El presente estudio, de manera retrospectiva, analiza los resultados perinatales obtenidos en pacientes con embarazos complicados con un feto con defecto del tubo neural en el Instituto Nacional de Perinatología. Tiene como objetivos describir las condiciones clínicas maternas detectadas al inicio del embarazo, así como al final de éste, los antecedentes ginecoobstétricos, la suplementación pregestacional y gestacional con ácido fólico, analizar las principales características de estos embarazos en el momento del diagnóstico, los diferentes tipos de alteraciones, el manejo al momento de resolución, las posibles complicaciones y los resultados perinatales obtenidos. Para lograr estos objetivos se analiza la información contenida en el expediente clínico y de seguimiento del departamento de Medicina Materno-Fetal de todas las pacientes cuyo embarazo se haya manejado en el Instituto Nacional de Perinatología a manera de seguimiento, control prenatal y posteriormente resolución del embarazo, desde 1994 hasta junio del 2007. Se analiza la evolución del embarazo en estas pacientes, así como las complicaciones y resultados perinatales, comparando nuestros hallazgos con la literatura para definir los puntos críticos de atención y así dar un mejor manejo en un futuro.

2. RESUMEN

Objetivo: describir la evolución y resultado perinatal de embarazos complicados con fetos con defecto del tubo neural, con seguimiento en el Departamento de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido desde 1994 a junio del 2007.

Título: Defectos de Tubo Neural, Experiencia del Departamento de Medicina Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo, serie de casos.

Material y métodos: se analizaron 147 embarazos complicados con fetos con defecto del tubo neural que llevaron su seguimiento en el Departamento de Medicina Materno-Fetal y resolución en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de 1994 a junio del 2007. Se obtuvieron los datos deseados de los expedientes de seguimiento de Medicina Materno-Fetal y el expediente clínico de la paciente.

Resultados: el promedio de edad de las pacientes fue de 25.26 ± 6.83 años, con el mayor número de casos ocurriendo entre los 20 y 24 años y en primigestas (52.4%). Se identificaron como factores de riesgo antecedente de un DTN previo en 4.1% de las pacientes, epilepsia en 4.1%, DM en 2% de las pacientes así como ingesta de medicamentos antagonistas de ácido fólico. La suplementación con ácido fólico sólo fue confirmada en 9 pacientes. El DTN más frecuente diagnosticado fue el mielomeningocele en 32%, acrania 12.2%, encefalocele 12.2% y anencefalia 10.9%. Los grupos de puntos de cierre más afectados fueron 1,5 40.1%, seguido de 2,4 en 30.6%. 124 pacientes tuvieron resolución en el INPerIER, de las cuales 30 solicitaron interrupción del embarazo. De las restantes, 12.93% se resolvieron por vía vaginal y 46.26% por cesárea, siendo la indicación más común la electiva (55.9%). 46 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico definitivo, 6 en el INPerIER y 40 trasladados a otros hospitales. Un total de 64 defunciones fueron reportadas, con realización de estudio de necropsia en 49 (76.7%).

Conclusiones: el embarazo en la paciente con feto con defecto en el tubo neural en el Instituto Nacional de Perinatología es frecuente, presentando una alta prevalencia en relación a los defectos que acuden al departamento de Medicina Materno-Fetal para su seguimiento. La identificación de factores de riesgo es esencial en el manejo de los DTN, así como la suplementación con ácido fólico a ambos miembros de la pareja debe ser imperativa. El estudio de necropsia debe estar disponible para las pacientes, para contar con la mayor cantidad de información posible y así poder brindar el mejor asesoramiento a nuestras pacientes.

ABSTRACT

Objective: to describe the evolution and perinatal outcome of pregnancies complicated with neural tube defects that received follow-up at the Department of Maternal-Fetal Medicine of the National Institute of Perinatology from 1994 to June 2007.

Title: Neural Tube Defects, Experience in the Department of Maternal-Fetal Medicine of the National Institute of Perinatology.

Study type: retrospective, descriptive, case series.

Materials and methods: 147 pregnancies complicated with neural tube defects that received follow-up at the Department of Maternal-Fetal Medicine of the National Institute of Perinatology from 1994 to June 2007, were analyzed. Data was obtained from the follow-up charts from the Maternal-Fetal Medicine Department and the patients' clinical charts.

Results: the average maternal age was 25.26 ± 6.83 years, with the majority of cases presenting between 20 and 24 years and in primiparas (52.4%). Risk factors were identified with previous history of a NTD in 4.1% of patients, epilepsy in 4.1%, DM in 2%, as well as history of administration of folic acid antagonists. Folic acid supplementation was only confirmed in 9 patients. The most common NTD found was myelomeningocele in 32%, acrania 12.2%, encephalocele 12.2% and anencephaly 10.9%. The most affected closure point groups found were 1,5 40.1%, followed by 2,4 with 30.6%. 124 patients delivered at the INPerIER, of which 30 requested termination of pregnancy. Of the other 94 patients, 12.93% delivered vaginally and 46.26% by C-section, with an elective indication being most common (55.9%). 46 neonates received definite surgical treatment, 6 at the INPerIER and 40 were transferred to other hospitals. A total of 64 deaths were reported, with an autopsy performed in 49 of the fetuses (76.7%).

Conclusions: pregnancies complicated with neural tube defects are frequent at the National Institute of Perinatology, presenting a high prevalence compared to defects that are referred for follow-up at the Maternal-Fetal Medicine Department. Identification of risk factors is essential in managing NTD, as is folic acid supplementation to the couple. The option of an autopsy should be available for patients, to have as much information as possible and this way, provide the best medical care and advice for our patients.

3. *PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA*

México es uno de los países con mayor prevalencia de defectos del tubo neural en el mundo, actualmente ocupando el segundo lugar. El Instituto Nacional de Perinatología es un centro de concentración a nivel nacional para pacientes con embarazos complicados con un defecto del tubo neural, así como para pacientes con factores de riesgo que predisponen a estos defectos, y el departamento de Medicina Materno-Fetal como área de subespecialidad tiene a su cargo el seguimiento de la paciente a lo largo de la gestación. Es importante conocer las características de éstas pacientes al momento de realización del diagnóstico, así como los defectos más frecuentes observados y su evolución completa a la resolución y el resultado perinatal. Esto nos permitiría plantear nuevas estrategias de manejo en estas pacientes así como una visión más exacta de cómo se comportan estos embarazos en nuestra institución.

El planteamiento del estudio se enfoca a determinar, ¿cuál es la evolución de los embarazos complicados con feto con defecto del tubo neural con seguimiento en el departamento de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología?

4. MARCO TEÓRICO

HISTORIA

El primero en utilizar el término anencefalia fue el francés Lycosthenes en el año 1547, con el cual describió un síndrome caracterizado por ausencia de parte del encéfalo, meninges y huesos del cráneo. En 1826, en la Academia de Ciencias de Paris, Sainthilaire describió un caso de anencefalia en una momia de un feto encontrado en Egipto. En 1906, Schwalbe describió su “Tratado de las Malformaciones de los Hombres y de los Animales”, donde describe algunos de los defectos de tubo neural. En 1938 a la raíz de la creación en Paris de la Fundación del Estudio de Parálisis Infantil, comenzó el estudio formal de los defectos al nacimiento, con estudios únicamente descriptivos en su inicio¹. Posteriormente se instituye el International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, institución internacional formada por 20 países, México incluido, para monitoreo de las prevalencias de defectos congénitos externos.

En México a finales de los ochentas y principios de los noventas se detectó un incremento en la incidencia de los defectos de tubo neural, particularmente en los estados de la frontera norte del país. En 1988, el Departamento de Genética del entonces Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán” realizó un estudio transversal que corroboró el papel importante de estos defectos a nivel nacional. A partir de ese momento, México participa activamente con el programa internacional de registro de defectos congénitos, con sede en Roma, Italia. El Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE), es la entidad en nuestro país encargada de registrar año con año la prevalencia de estos defectos en nuestro país, para realizar los ajustes y medidas de prevención necesarios en nuestra población^{1,2}. Posteriormente en 1993, se formó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos de Tubo Neural (SVEDTN), con todas las entidades federativas del país.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, México ocupa uno de los lugares con mayor prevalencia de defectos del tubo neural. El riesgo de un defecto neural en nuestra población se estima entre un 3 y 5%, según el nivel de riesgo de la población que se trate. La frecuencia nacional de DTN ha ido en disminución a lo largo de los años, en 1999 hubieron 8 casos por 10,000 nacimientos, 6.7 en el 2000, 3.3 para el 2001, aumentó a 3.6 y 3.7 para 2002 y 2003 respectivamente y reportando en 2004 4.7 casos. Esta es la tasa global reportada a nivel nacional ya que los defectos individuales varían. En el 2006 se registró la distribución a nivel nacional de los DTN, siendo el 55.9% en el Distrito Federal, 33.5% en el Estado de México y 10.3% en otras entidades federativas. En relación al diagnóstico, la distribución de los DTN fue de 44.1% espina bífida, 32.2% registrada como hidrocefalia y 18.5% la anencefalia, 3.4% encefalocele y 1.7% otros defectos³.

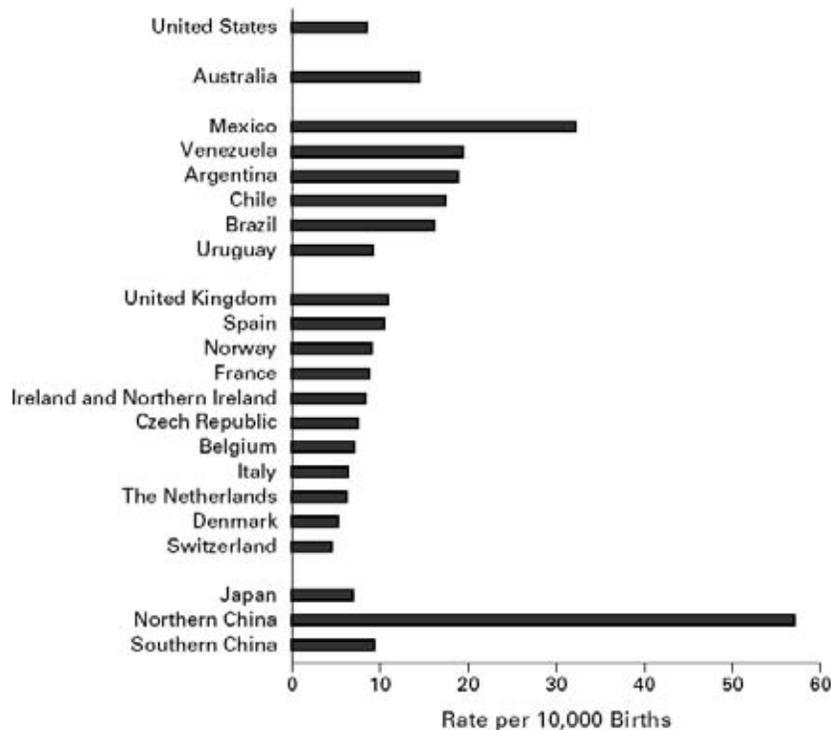


Figura 1: Tasas de Prevalencia de DTN.

Fuente: *N Eng J Med* 1999; 341: 1513.

Mexico: RYVEMCE, Previous years rates 1980 - 2004

Birth prevalence rates: (LB+SB) * 10,000

	1974-79	1980-84	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04
Total births		183,228	176,079	290,075	205,529	129,044
Anencephaly		18.12	19.99	16.58	14.26	6.90
Spina bifida		12.39	16.19	15.82	13.62	8.21
Encephalocele		3.27	3.18	2.28	2.63	1.63

Figura 2: Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE).
Fuente: The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, 2006; p. 201.

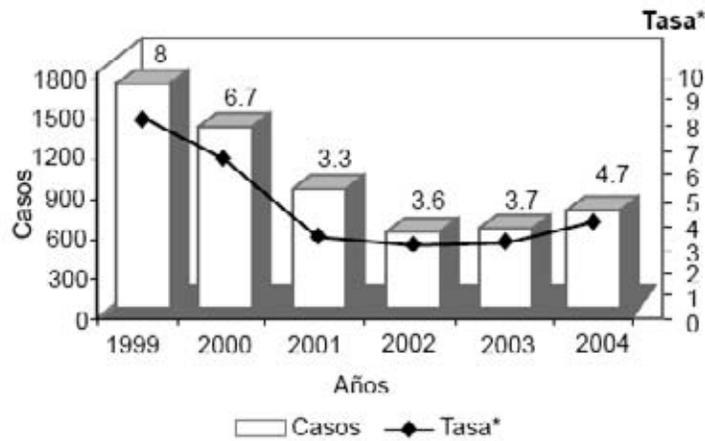


Figura 3: Frecuencia de casos de DTN en México (1999-2004).
Fuente: SVEDTN, México. 1999-2004.

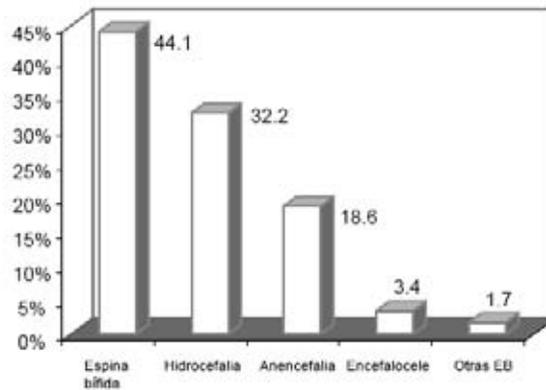


Figura 4: Frecuencia de casos de DTN de acuerdo a diagnóstico en el Distrito Federal, 2006.
Fuente: SVEDTN, D.F. 2006.

EMBRIOLOGÍA

El sistema nervioso central se desarrolla a partir de la placa neural, una zona de ectodermo embrionario que aparece alrededor de los 18 días de gestación como respuesta a la inducción por parte de la notocorda y ectodermo circundante. Aproximadamente en el día 18 del desarrollo, la placa neural se invagina a lo largo del eje longitudinal del embrión para formar el surco neural con los pliegues neurales a ambos lados. Hacia el final de la 3ª semana los pliegues neurales se encuentran y se comienzan a fusionar de modo que la placa neural se convierte en el tubo neural alrededor de los días 22 y 23. Los dos tercios craneales del tubo neural representan el futuro encéfalo y el tercio caudal lo que será la médula espinal. La fusión de los pliegues neurales se desarrolla de manera irregular a partir del área que será la unión del tallo cerebral con la médula espinal y en dirección craneal y caudal simultáneamente. En esta fase, el tubo neural se encuentra temporalmente abierto en ambos extremos y se comunica libremente con la cavidad amniótica. El orificio craneal, neuroporo rostral, se cierra alrededor del día 25 y el neuroporo caudal se cierra en el día 27. Las paredes del tubo neural se engrosan para formar el encéfalo y la médula espinal y la luz del tubo se convierte en el sistema ventricular del encéfalo y en el conducto del epéndimo de la médula espinal⁴.

Van Allen y colaboradores, en 1993, presentaron evidencia sobre la presencia de múltiples puntos de cierre a lo largo del tubo neural⁴. La nueva clasificación de los DTN habla sobre la agrupación de los mismos de acuerdo al punto de cierre donde existe la falla de los mecanismos celulares y tisulares de adhesión. El cierre 1 comienza en los somitas 1 a 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 romboencéfalo. El cierre 2 inicia en la porción cefálica a nivel del somita 2-4. (prosencefalo-mesencefalo) y progresa de manera bidireccional. En sentido caudal, el cierre prosigue hasta el fin del extremo anterior del romboencéfalo, mientras que rostralmente progresa sobre la porción anterior del prosencefalo, donde se encuentra con la parte caudal del cierre 3. El cierre 3 progresa unidireccionalmente y caudalmente para encontrarse con el cierre 2. El cierre 4 se sitúa en el somita 5 (rombencéfalo) pero ocurre 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 en esta localización^{4,5}.

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. 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. Por un lado, explica los distintos tipos clínicos de DTN (anencefalia, encefalocele, espina bífida alta y baja, craneorraquisquisis) según el punto de cierre afectado, incluidos los DTN discontinuos en el mismo paciente. Por otro lado, justifica su etiología heterogénea al suponer que puede existir un control génico diferente para los distintos cierres⁶.

Se han propuesto 5 puntos de cierre en el humano y la falla en estos puntos da el defecto en cuestión. La anencefalia resulta del fallo del cierre 2 en la meroacrania, y del 2 y del 4 en la holoacrania. La espina bífida es consecuencia del fallo de la fusión rostral o caudal del cierre 1 y del cierre 5. La craneorraquisquisis se da con el fallo de los cierres 1, 2 y 4. El fallo del cierre 3, muy infrecuente, se caracteriza clínicamente por una hendidura mediofacial que se extiende desde el labio superior a través del hueso frontal (faciosquisis) o bien por una protrusión frontal u ocular. Los cefalocelos frontales y parietales se producen en las áreas de unión de los cierres 3-2 y 2-4, los neuroporos prosencefálico y mesencefálico, mientras que los occipitales resultan de una fusión incompleta de la membrana del cierre^{6,7}.



Figura 5: Puntos de cierre propuestos para el tubo neural.
Fuente: Medscape.

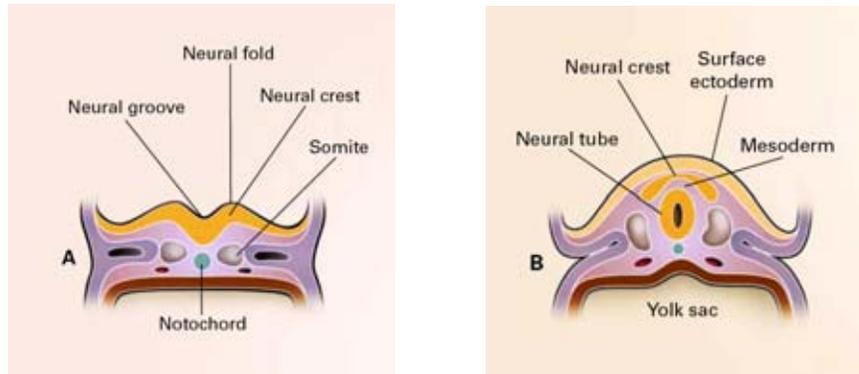


Figura 6A: corte transversal del extremo rostral del embrión en la 3ª semana de embarazo, con el neuroporo en proceso de cierre, cubriendo el notocordo. Los pliegues neurales son los márgenes elevados del tubo neural, cubiertos por la cresta neural y demarcados por el neuroporo.

Figura 6B: corte transversal de la porción media del embrión, después del cierre de tubo neural. En este momento se aprecia cubierto de ectodermo superficial (posteriormente, piel). El mesodermo interviniente formará la columna vertebral. El notocordo se encuentra en regresión.

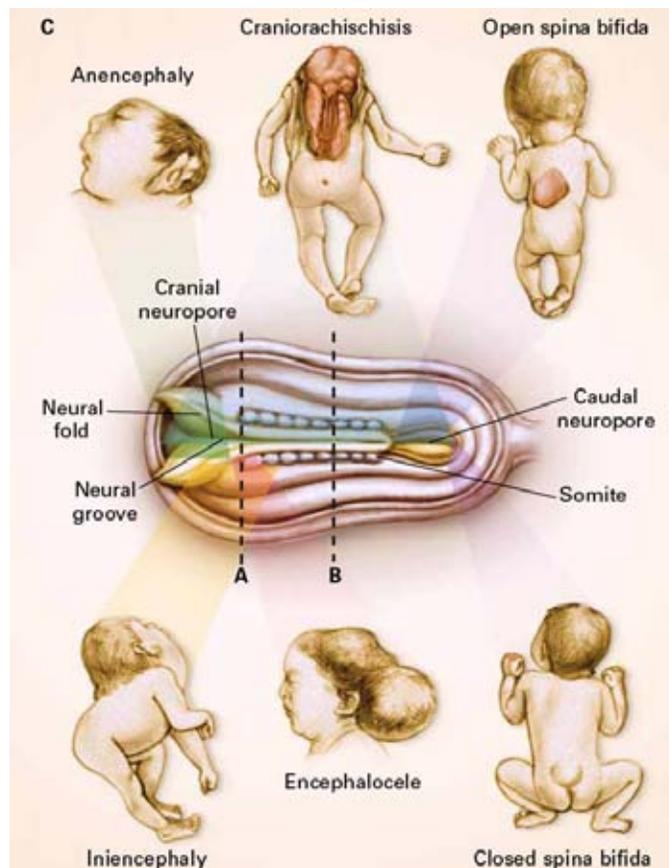


Figura 6C: Características clínicas y embriológicas de los diferentes DTN.
Fuente: N Eng J Med 1999; 341: 1510.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de los defectos de tubo neural varía en relación a la bibliografía utilizada. El Manual de Procedimientos para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural emitido por la Secretaría de Salud emite la siguiente clasificación, aunque especifica que ésta puede ser reemplazada pronto por la clasificación de los DTN asociados a múltiples puntos de cierre afectados^{1,4,6}.

1. Espina bífida: 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. Puede ocurrir a cualquier nivel de la columna vertebral, con mayor frecuencia en las regiones lumbar y sacra.
 - a. Oculto: la forma más leve, consiste en la falla de fusión de los arcos vertebrales sin herniación de meninges. Constituye cerca del 10% de las espinas bífidas, habitualmente asintomática y puede manifestarse únicamente por nevus, pelo o fosas dérmicas sobre el sitio del defecto. En raras ocasiones se asocian a fistulas de líquido cefalorraquídeo. Se encuentra en la población general entre el 10 y 15%, sobre todo en el ámbito de la 1ª vértebra sacra.
 - b. Quística: se caracteriza por una protrusión a través de un defecto del arco vertebral, de las meninges y/o de la médula espinal, en forma de saco y a la vez ésta se puede subclasificar.
 - i. Meningocele: cuando el defecto contiene únicamente LCR y meninges; la médula y las raíces nerviosas se encuentran situadas dentro del canal medular.
 - ii. Mielomeningocele: cuando el defecto contiene LCR, meninges, médula espinal y/o raíces nerviosas.

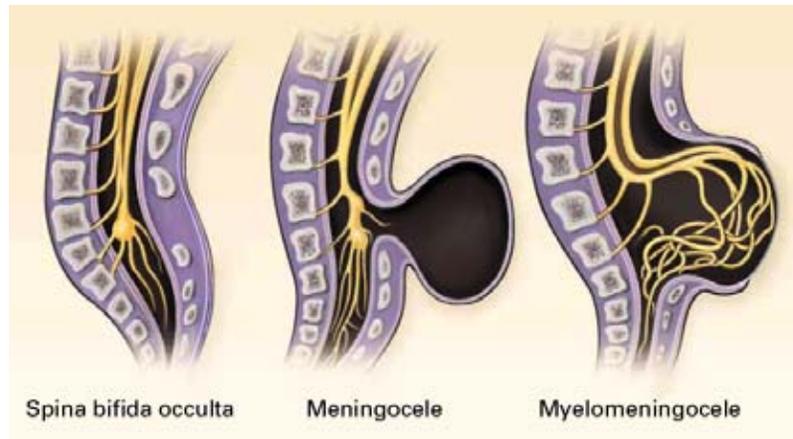


Figura 7: Corte sagital de los diferentes tipos de espina bífida.
Fuente: N Eng J Med 1999; 341: 1511.

2. Cráneo bífido: es el grupo de trastornos debidos a una falta de formación del cráneo, generalmente asociados a malformaciones del encéfalo. Estos defectos generalmente se sitúan en la línea media y su localización puede ser nasal, frontal, parietal u occipital.
 - a. Craneomeningocele: herniación de las meninges a través de un defecto pequeño, usualmente situado a nivel occipital.
 - b. Encefalocele o encefalomeningocele: herniación de las meninges y parte del encéfalo a través de un defecto óseo de tamaño importante. Cuando el tejido cerebral herniado contiene parte del sistema ventricular, se conoce como encefalomeningohidrocele.

3. Anencefalia: Es un defecto del cierre del tubo neural debido a una falla del neuroporo cefálico para cerrarse adecuadamente, que se caracteriza por 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 es completa. Es incompatible con la vida.

4. **Raquisquisis:** se considera el más grave de los defectos de tubo neural, es una fisura de la columna vertebral. Se caracteriza por una hendidura amplia del raquis generalmente asociada a anencefalia y que deja al descubierto a la médula espinal, la cual habitualmente no está bien formada. Esta malformación se debe a que los pliegues neurales no se unen. Es incompatible con la vida.

Como se mencionó previamente, la clasificación se encuentra en proceso de reestructuración, dado que el estudio sobre la falla en los mecanismos celulares y de adhesión de los 5 puntos de cierre se encuentra reemplazando las teorías previas sobre el origen de los defectos del tubo neural. Actualmente se admite la nomenclatura previa, con la especificación de los puntos afectados^{4,6,7}.

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), define los DTN en 2 categorías principales: defectos craneales y defectos espinales. De ahí parten las diferentes presentaciones clínicas que pueden tener^{8,9}.

Defecto de Tubo Neural	Alteración	Características
<i>Craneales</i>		
Anencefalia	Falla de fusión de la porción cefálica de los pliegues neurales	Ausencia de todo o parte de encéfalo, neurocráneo y piel
Excencefalia	Falla en la formación del cráneo y tejidos circundantes	Exteriorización de un encéfalo malformado
Encefalocele	Falla en la formación de cráneo	Extrusión de tejido encefálico a un saco membranoso
Iniencefalia	Defecto de las vertebrales cervicales y torácicas superiores	Encéfalo malformado con retroflexión extrema de columna superior
<i>Espinales</i>		
Espina bífida	Falla en la fusión de la porción caudal del tubo neural, usualmente 3-5 vértebras contínuas	Médula espinal o meninges expuestas a líquido amniótico
Meningocele	Falla en la fusión de la porción caudal del tubo neural	Meninges expuestas
Mielomeningocele		Meninges y tejido neural expuesto
Mielosquisis		Masa aplanada de tejido neural expuesto
Holoraquisquisis	Falla en la fusión de arcos vertebrales	Médula espinal completamente expuesta
Cranioraquisquisis	Anencefalia y raquisquisis coexistentes	

ETIOLOGÍA

El Centro de Control de Enfermedades de E.E.U.U. refiere que los tipos más comunes de defectos de tubo neural son de origen multifactorial, situación que ocurre frente a una predisposición genética favorable a la malformación, cuyo desencadenante es un factor de riesgo ambiental^{9,10,11}.

Factor de Riesgo	Portador	Mecanismos Propuestos
Ácido fólico	Madre	Mutación de la enzima 5, 10-metilentetrahidrofolato reductasa por termolabilidad
Exposiciones ambientales	Ambos	Daño genético antes o después de la concepción
Tóxicos / teratógenos	Padre	Daño a células germinales antes de la concepción Presencia de toxinas en fluido seminal Contaminación de la ropa de trabajo con exposición secundaria materna
Pesticidas, metales pesados, solventes, radiación ionizante, gases anestésicos	Madre	Daño genético antes o después de la concepción Residencia cercana a depósitos tóxicos hasta de 3 km distancia
Diabetes	Madre	Inhibición de la glicólisis fetal Deficiencia funcional del ácido araquidónico Deficiencia del mioinositol en el desarrollo embrionario Alteración de la vesícula vitelina Concentraciones mayores de 8% de hemoglobina glucosilada Reducción de niveles plasmáticos de factores de crecimiento secundario a hipoglicemia
Uso de anticonvulsivos (ácido valproico y carbamazepina)	Madre	Anomalías de SNC 1.5 %
Infecciones (CMV, rubeola, herpes congénito)	Madre	Infección en primer trimestre
Nivel socioeconómico	Ambos	Factor nutricional
Ocupación agrícola, exposición a radiación ionizante, mercurio y productos de limpieza	Padre	Daño genético antes o después de la concepción

No se ha identificado ningún gen responsable de producir DTN, aunque existen evidencias que cerca del 10% de los casos pueden atribuirse a mutaciones en el gen que codifica la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). La primera anomalía genética establecida para DTN es la homocigocidad por el alelo C677T del gen que codifica para la MTHFR. La disminución de actividad de la MTHFR implica disminución de niveles de folato en el plasma, lo que se asocia directamente con DTN. Los folatos son

cofactores de enzimas que sintetizan DNA y RNA que se requiere para la conversión de homocisteína a metionina; al existir disminución de folatos los ácidos nucleicos son inhibidos y las células no tienen suficiente DNA para realizar la mitosis. El alelo C677T es la mutación de un par de bases donde la alanina se convierte en valina en el codón 677. La proteína codificada disminuye su actividad enzimática al nivel de 37°C por lo cual la mutación se considera “termolábil”. Esta variante fue identificada en 5-15% de la población normal; provoca una hiperhomocisteinemia leve y está directamente relacionada con el riesgo de DTN enfermedades cardiovasculares. Este nivel de homocisteína elevado en plasma se disminuye o normaliza con la suplementación de ácido fólico^{6,11,12,13}.

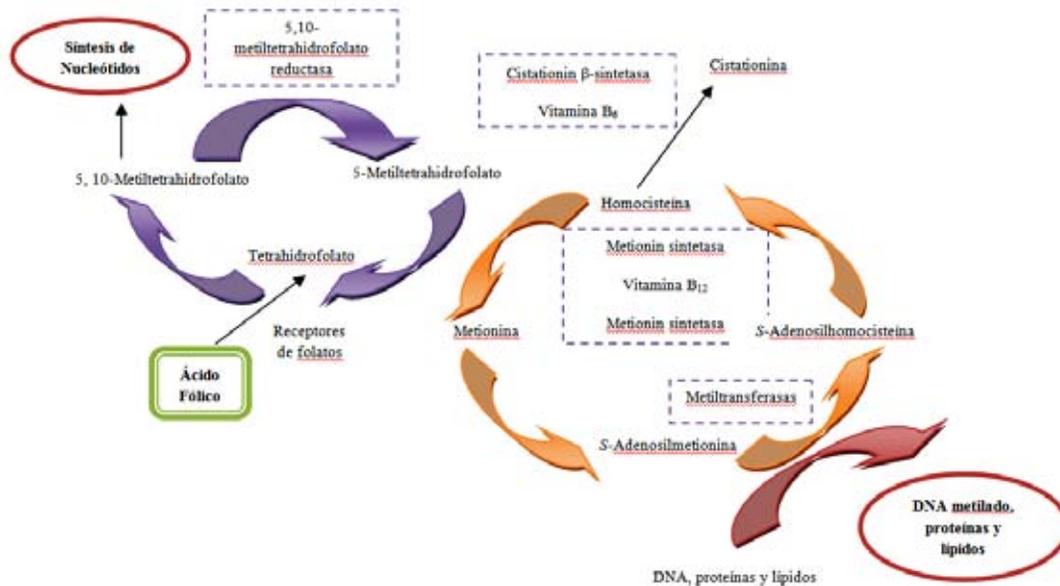


Figura 8: Papel Metabólico del Ácido Fólico

Después de entrar a la célula, el ácido fólico con la ayuda de receptores de folatos, está involucrado en la transferencia de átomos de carbono que son utilizados para sintetizar nucleótidos o, a través de la conversión de homocisteína a metionina, para la metilación de varios sustratos. Estos procesos son regulados por varias moléculas, incluyendo enzimas y vitaminas distintas al ácido fólico. La activación de estas enzimas es importante para el plegamiento del tubo neural.

Adaptado de *N Eng J Med* 1999; 341: 1515.

En cuanto a medicamentos asociados a una mayor incidencia de defectos de tubo neural, se ha encontrado en animales que la administración de ácido acetilsalicílico así como acetaminofen en el primer trimestre aumenta la incidencia de éstos, sin embargo los

estudios en seres humanos han sido contradictorios. Los medicamentos que sí se han relacionado con la presencia de éstos son los antagonistas del ácido fólico. En general, los antagonistas del ácido fólico incluyen al ácido valproico, aminopterina, metrotexate, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, sulfasalazina, triamtereno y trimetoprim^{13,14}. La mayoría de estos fármacos se asocian con DTN, a excepción del fenobarbital y la fenitoína. De 1-2% de los fetos expuestos a ácido valproico durante el embarazo presentan DTN. Exposición in útero a carbamazepina sin exposición concurrente a AVP conlleva un riesgo de 1% para espina bífida. Se ha reportado un riesgo de 6 veces con la exposición a carbamazepina y 4 veces con la exposición de trimetoprim para DTN. En un metaanálisis de 1,255 pacientes expuestas a carbamazepina, Matalon y col. concluyeron que hay hasta 3 veces más riesgo en general de DTN, anomalías cardiovasculares, del tracto urinario y labio/paladar hendido, además que la politerapia es más teratogénica que la monoterapia^{15,16,17,18}.

Otras etiologías propuestas son patologías maternas como la diabetes mellitus. Mills y col, encontraron una duplicación del riesgo para la incidencia de espina bífida, hidrocefalia y otras alteraciones del SNC, y una incidencia 3 veces mayor de anencefalia en los fetos de madres diabéticas. De manera reciente, en el modelo murino de embriopatía diabética y genotoxicidad, la expresión alterada de genes del control de desarrollo ha demostrado una morfogénesis defectuosa^{19,20}. Por ejemplo, la expresión alterada de *Pax-3*, un gen que regula el cierre del tubo neural, es suficiente para presentar estas alteraciones. La expresión del *Pax-3* se ha encontrado significativamente reducida en embriones de ratones diabéticos; se ha demostrado que el estrés oxidativo en el embrión ocasionado por la hiperglicemia materna inhibe la expresión del *Pax-3*. En resumen, la fisiopatología de la DM y los DTN es el aumento de concentración de glucosa en circulación materna, transporte a células embrionarias, metabolismo oxidativo y estrés oxidativo en el embrión, el cual disminuye la expresión de *Pax-3*, causando síntesis o estabilidad de la proteína p53, activación de muerte celular y alteración en el proceso de cierre del tubo neural^{21,22}.

La obesidad materna es un factor de riesgo importante que ha salido a la luz en estudios recientes. Varios reportes han demostrado que las mujeres obesas tiene de 1.5 a 3.5 veces mayor riesgo de tener un feto con DTN que mujeres sin obesidad^{23,24}. Werler y

col. sugirieron que el riesgo de DTN aumenta proporcionalmente al peso pregestacional, independientemente de la ingesta de ácido fólico. Shaw y col. demostraron una asociación positiva entre DTN y el IMC pregestacional, y una asociación negativa entre DTN y la estatura materna²⁵. Recientemente se realizó un metaanálisis sobre obesidad materna y el riesgo de DTN. Se identificaron 12 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, publicados entre enero del 2000 y enero del 2007. Se identificaron OR de 1.22 (IC 95%, 0.99-1.49), 1.70 (IC 95%, 1.34-2.15), y 3.11 (IC 95%, 1.75-5.46) para sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida, respectivamente, comparadas con mujeres con IMC normal^{24,26,27}.

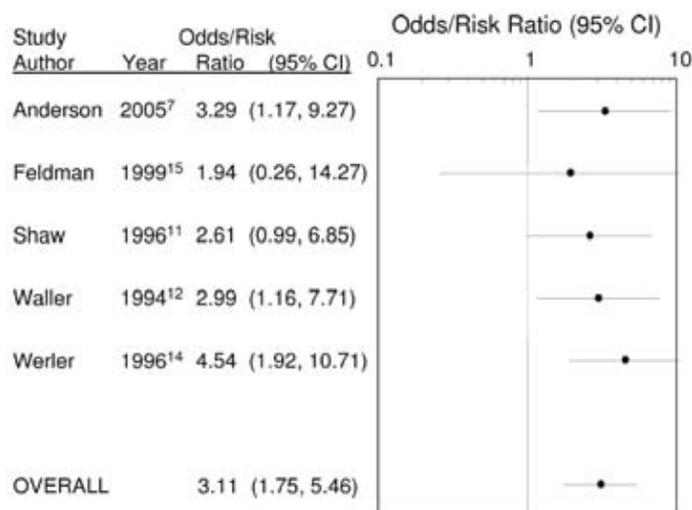


Figura 9: Asociación de DTN con obesidad mórbida comparada con peso normal.
Fuente: *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 611-9.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de los DTN existen dos armas principales: el tamizaje bioquímico y los estudios de imagen, los cuales no son utilizados actualmente de forma rutinaria en ningún centro de atención médica.

El tamizaje bioquímico inicialmente se realiza con la medición de alfafetoproteína (AFP) sérica materna. Un nivel alterado, usualmente arriba de los 2-2.5 MoM, se considera una prueba positiva, aunque la tasa de falsos positivos es alta y sólo un 2% de las mujeres con este resultado tendrán un feto afectado. Para espina bífida se considera que la AFP tiene una tasa de detección de 80% con una tasa de falsos positivos de 4%. A medida que

los niveles de AFP se elevan, el riesgo es mayor. Con un nivel de AFP de 2.5 MoM, el riesgo de anomalía es de 3.4%, con 7 MoM el riesgo aumenta a 40.3%. Una elevación de AFP sérica materna por arriba del punto de corte inicial de 2 MoM se considera con un RR de 224 para DTN^{28,29,30}.

La prueba diagnóstica clásica que se ofrece a las pacientes con sospecha de un DTN es la amniocentesis, donde nuevamente se evalúan los niveles de AFP en el líquido amniótico y la presencia de acetilcolinesterasa; la elevación de AFP y presencia de acetilcolinesterasa se consideran diagnósticas de un DTN. Además de esto, la amniocentesis ofrece la ventaja de realización de cariotipo fetal, por la elevación de riesgo de aneuploidía con niveles de AFP sérica materna. La amniocentesis en mujeres con riesgo de DTN cuenta con una tasa de detección de 98% para DTN y 100% para aneuploidía²⁸.

El diagnóstico por imagen ultrasonográfica cuenta con una alta sensibilidad y especificidad para DTN, en base a la experiencia del médico ultrasonografista. Con un operador con experiencia, el ultrasonido por sí solo cuenta con una sensibilidad de 97% y especificidad del 100 para el diagnóstico de DTN. Sin embargo, con un operador con poca experiencia la tasa de falsos negativos es elevada³¹. Los hallazgos ultrasonográficos principalmente asociados con DTN se resumen en la siguiente tabla:

Hallazgos Ultrasonográficos en Pacientes con DTN
Cráneo
Malformación de Arnold Chiari (II), cerebelo en banana y obliteración de la cisterna magna
Cráneo en limón
Ventriculomegalia (70-90%)
Diámetro biparietal pequeño
Diámetro transcerebelar pequeño
Columna
Lesiones quísticas
Alteración en la convergencia de las vértebras
Escoliosis fetal (60%)
Extremidades
Alteración en el ángulo de los pies ("club foot")



Figura 10: Corte axial de columna mostrando DTN.



Figura 11: Corte coronal de columna mostrando DTN.

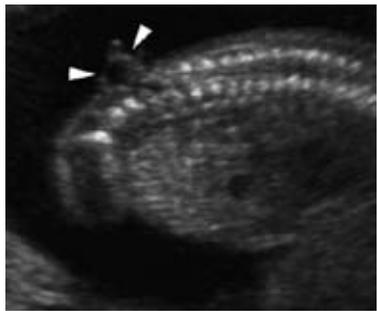


Figura 12: Corte sagital de columna mostrando DTN.

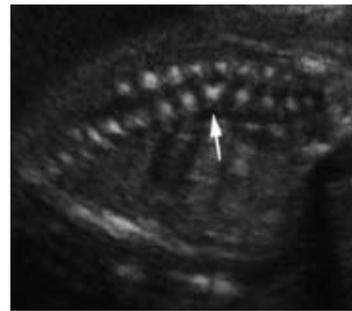


Figura 13: Escoliosis fetal.

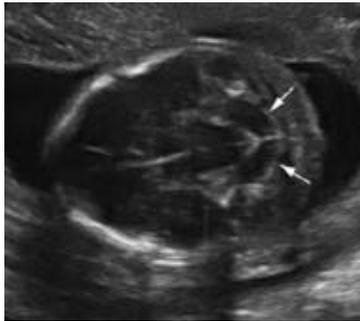


Figura 14: Cerebelo en banana.

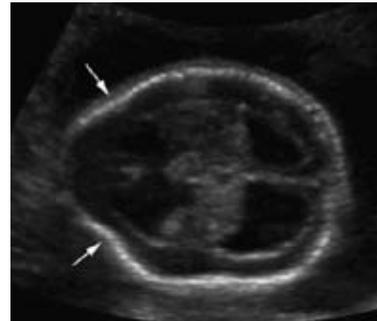


Figura 15: Cráneo en limón.



Figura 16: Ventriculomegalia.



Figura 17: Alteración en ángulo de los pies.

Figuras 10-17: Hallazgos ultrasonográficos relacionados con DTN.

Fuente: *Ultrasound Clin* 2007; 2: 187-201.

RIESGO DE RECURRENCIA

Luego del nacimiento de un niño con esta malformación, el riesgo de recurrencia en el siguiente embarazo es de aproximadamente 5%; se ha observado que el riesgo depende en alguna medida de la incidencia de DTN en la población circundante, cuanto más elevada la incidencia en la población más alto es el riesgo en el embarazo siguiente. Lo que está ampliamente demostrado en diversos estudios es el efecto de la intervención con uso de ácido fólico preconcepcional en la disminución de la incidencia de los DTN, tanto en la ocurrencia como en recurrencia³².

PREVENCIÓN

El beneficio de la administración de ácido fólico no fue aceptado ampliamente hasta 1991, cuando salió publicado un estudio prospectivo, aleatorizado doble ciego, muticéntrico del Medical Research Council Vitamin Study Research Group que incluía 33 centros en 7 países³³. Un total de 1,817 mujeres con alto riesgo para DTN, por contar con embarazo previo afectado, fueron incluidas, aleatorizando para suplementación con ácido fólico, otras vitaminas, ambos o ninguno. Las mujeres con una ingesta de 4 mg de ácido fólico pregestacional y durante las primeras 12 semanas de gestación presentaron una reducción de 72% en el riesgo de recurrencia (OR 0.28, IC 95% 0.15-0.53). La debilidad de este estudio fue la inclusión únicamente de mujeres con un embarazo previo afectado, lo cual únicamente se presenta en 5% de los casos de DTN^{33,34}. Sin embargo, posteriormente se realizó un estudio doble-cego, placebo controlado, aleatorizado que demostró que la suplementación con ácido fólico periconcepcional disminuía el riesgo de una primera ocurrencia de DTN^{35,36}.

La suplementación con folatos por lo tanto, debe iniciarse al menos un mes preconcepción, idealmente 3 meses antes y mantenerse hasta las 12 semanas de gestación. La recomendación general para mujeres en edad fértil es la ingesta de folatos de 0,4 mg al día, para evitar una primer ocurrencia. En el caso de que exista historia previa familiar (mujer, pareja o alguna concepción con DTN), así como la ingesta de anticonvulsivos u otro factor de riesgo relacionado (DM) se recomienda dosis mayores de 4 mg/día de ácido fólico^{36,37}.

5. **OBJETIVOS**

a. General

- Analizar los resultados perinatales obtenidos en pacientes de seguimiento de Medicina Materno-Fetal con embarazos complicados con un feto con defecto del tubo neural en el Instituto Nacional de Perinatología entre los años 1994-2007 (13 años).

b. Específicos:

- Describir el número de pacientes con embarazos complicados con un feto con defecto del tubo neural con seguimiento en Medicina Materno-Fetal en el Instituto Nacional de Perinatología entre los años 1994-2007.
- Describir las condiciones clínicas maternas detectadas al inicio del embarazo.
- Describir los antecedentes ginecoobstétricos, la suplementación pregestacional y gestacional con ácido fólico.
- Analizar las principales características de estos embarazos en el momento del diagnóstico y los diferentes tipos de alteraciones.
- Numerar los puntos de cierre de tubo neural afectados con más frecuencia en estas pacientes.
- Describir el resultado perinatal del recién nacido en base a peso, talla, Apgar, Silverman-Andersen, Capurro, destino neonatal, tratamiento quirúrgico subsecuente y evolución.
- Comparar los resultados perinatales en el Instituto con los reportados en la literatura a nivel nacional e internacional.

1. **HIPÓTESIS**

No se plantean hipótesis por ser un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

2. JUSTIFICACIÓN

Dado que el Instituto es un centro de concentración y referencia nacional para pacientes con patología y embarazo, es importante que conozcamos el resultado perinatal de las pacientes con embarazos complicados con un feto con defecto del tubo neural, ya que son los defectos estructurales más frecuentes en nuestro país, además de contar con una de las prevalencias más altas en el mundo.

El presente estudio es relevante para conocer la experiencia que se tiene en el servicio de Medicina Materno-Fetal en el manejo de estas pacientes, así como las características de los defectos, la evolución de éstos, las complicaciones más comunes y así poder mejorar el manejo de estos embarazos.

El resultado esperado es encontrar una alta prevalencia de estos defectos, tratando de relacionar la presencia con los factores de riesgo estudiados y las posibles complicaciones y evolución que estos embarazos puedan tener.

La aplicación principal de este estudio es el comparar nuestros resultados con los que contamos a nivel nacional e internacional, para establecer posibles cambios en el manejo de estas pacientes que nos ayuden a mejorar su atención prenatal y la asesoría de la paciente en el departamento de Medicina Materno-Fetal.

8. DISEÑO METODOLÓGICO

a. Lugar y duración

Instituto Nacional de Perinatología, recolección de datos desde el año 1994 a junio del 2007.

b. Universo

Todos los embarazos resueltos en el INPerIER en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1994 y el 30 de junio del 2007.

c. Unidades de observación

Todas las pacientes del Instituto Nacional de Perinatología que hayan ingresado al departamento de Medicina Materno-Fetal como casos de seguimiento por contar con un embarazo complicado con feto con defecto del tubo neural entre los años 1994 y junio del 2007.

d. Muestreo

Se obtendrán los datos deseados de los expedientes de seguimiento de Medicina Materno-Fetal y el expediente clínico, localizado en el archivo clínico y/o archivo muerto.

e. Tamaño de la muestra

Muestreo no probabilístico y de casos consecutivos.

f. Variables

- *Edad materna al ingreso*: se define como la edad de la paciente a su inicio de control prenatal en el INPerIER, a partir de su fecha de nacimiento a la apertura del expediente.
Cuantitativa continua – años.
- *Paridad*: se define como la cantidad de gestas, partos, cesáreas, abortos, ectópicos o molas con las que cuenta la paciente a la apertura de su expediente.
Cuantitativa discreta – número.
- *Edad gestacional al ingreso al INPerIER*: se define como las semanas de gestación en las cuales la paciente realizó apertura de expediente en el INPerIER, a partir de la fecha de última menstruación o primer ultrasonido.
Cuantitativa discreta – semanas de gestación con días.
- *Edad gestacional al diagnóstico del DTN*: se define como las semanas de gestación en las cuales se realiza o corrobora el diagnóstico de un DTN en el INPerIER, a partir de la fecha de última menstruación o primer ultrasonido.
Cuantitativa discreta – semanas de gestación con días.

- *Fetometría promedio por ultrasonido*: se define como las semanas de gestación en las cuales se realiza o corrobora el diagnóstico de un DTN en el INPerIER, a partir de las mediciones realizadas por ultrasonido.
Cuantitativa discreta – semanas de gestación con días.
- *Peso estimado por ultrasonido*: se define como el peso fetal estimado a partir de las mediciones realizadas por ultrasonido.
Cuantitativa continua – gramos.
- *DTN en embarazos previos*: se define como el antecedente de embarazos previos complicados con feto con defecto del tubo neural en la paciente.
Cualitativa nominal dicotómica – presente/ausente.
- *Medicamentos previos*: se define como la ingesta de medicamentos al menos en los 6 meses previos al inicio de la gestación por la paciente.
Cualitativa nominal dicotómica – si/no.
- *Ingesta de ácido fólico pregestacional*: se define como la ingesta de ácido fólico al menos 3 meses previo a la gestación actual, por la paciente, a dosis recomendadas por la OMS.
Cualitativa nominal dicotómica – presente/ausente.
- *Patología materna*: se define como la presencia de alguna enfermedad crónicodegenerativa en la paciente previa a la gestación.
Cualitativa nominal politómica – Ninguna, DM, HASC, Epilepsia, Otras.
- *Tipo de defecto de tubo neural*: se define como el tipo de defecto del tubo neural presente en el feto, de acuerdo a la clasificación de la OPS.
Cualitativa nominal politómica.
- *Punto de cierre afectado*: se define como el punto de cierre individual afectado en el tipo de defecto del tubo neural presente en el feto.
Cualitativa nominal politómica – 1, 2, 3, 4, 5.
- *Grupos de puntos de cierre afectados*: se define como el grupo de puntos afectados en conjunto en el tipo de defecto del tubo neural presente en el feto.
Cualitativa nominal politómica.
- *Ventriculomegalia*: se define como la presencia de ventriculomegalia en el feto con el defecto del tubo neural.
Cualitativa nominal dicotómica – presente/ausente.
- *Posición de pies*: se define como la presencia de alteración en la posición de los pies en el feto con el defecto del tubo neural.
Cualitativa nominal dicotómica – presente/ausente.
- *Visualización de vejiga*: se define como la visualización de la vejiga en el feto con el defecto del tubo neural.
Cualitativa nominal dicotómica – presente/ausente.
- *Defectos asociados*: se define como la presencia de otros defectos estructurales presentes en el feto con el defecto del tubo neural.

Cualitativa nominal dicotómica – presentes/ausentes.

- *Polihidramnios*: se define como la presencia de polihidramnios en el feto con el defecto del tubo neural.

Cualitativa nominal dicotómica – presente/ausente.

- *Cariotipo*: se define como la realización de cariotipo en el feto con el defecto del tubo neural.

Cualitativa nominal dicotómica – realizado/no realizado.

- *Muerte fetal anteparto*: se define como la muerte fetal previa al inicio de trabajo de parto o resolución del embarazo complicado con un feto con defecto del tubo neural.

Cualitativa nominal dicotómica – presente/ausente.

- *Vía de resolución del embarazo*: se define como la vía de nacimiento del producto, ya sea la vía vaginal (eutocia o fórceps), la abdominal (cesárea o histerotomía) o realización de legrado.

Cualitativa nominal politómica.

- *Indicación*: se define como la indicación de una operación cesárea o un fórceps para la resolución del embarazo.

Cualitativa nominal politómica.

- *Resultado perinatal*: se define como el resultado en el neonato, específicamente peso, talla, Apgar, Silverman-Andersen, Capurro/Ballard, destino neonatal, muerte fetal; todas valoradas en el INPerIER por Neonatología y/o la revisión del departamento de Genética, al nacimiento.

- *Sexo*: masculino, femenino o indeterminado.

- *Peso*: gramos.

- *Talla*: centímetros.

- *Apgar*: 5 y 10 minutos.

- *Silverman-Andersen*: 10 minutos.

- *Capurro/Ballard*: semanas de gestación.

- *Destino*: UCIN, UCIREN, patología.

- *Muerte fetal*: presencia o ausencia de RN vivo

- *Tratamiento posnatal*: se define como la evolución posnatal de los RN con defecto de tubo neural.

Cualitativa nominal politómica.

- *Autorización de necropsia*: se define como la autorización y realización de necropsia a aquellos fetos y/o bebés que fallecen con defecto del tubo neural.

Cualitativa nominal dicotómica – autorizada/no autorizada.

g. Criterios de inclusión

- Pacientes con embarazo complicado con feto con defecto del tubo neural que cuenten con expediente de seguimiento de Medicina Materno-Fetal.

- Pacientes que hayan llevado su control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología.
- Pacientes que hayan resuelto su embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología.

h. Criterios de exclusión

- Pacientes cuyo expediente de seguimiento se encuentre incompleto.

i. Análisis

Se identificará a las pacientes con embarazo complicado con feto con defecto del tubo neural cuyo embarazo se haya clasificado como caso de seguimiento de Medicina Materno-Fetal en el INPerIER en el periodo entre 1994 y el 30 de junio del 2007. Posteriormente se analizarán los expedientes para recabar la información expuesta en las variables mencionadas.

La información se expresará en porcentajes y medias, con cálculo de desviación estándar cuando sea requerido. Por tratarse de una serie de casos, el tipo de análisis es totalmente descriptivo. Posteriormente se compararan resultados con los más representativos de la literatura nacional e internacional.

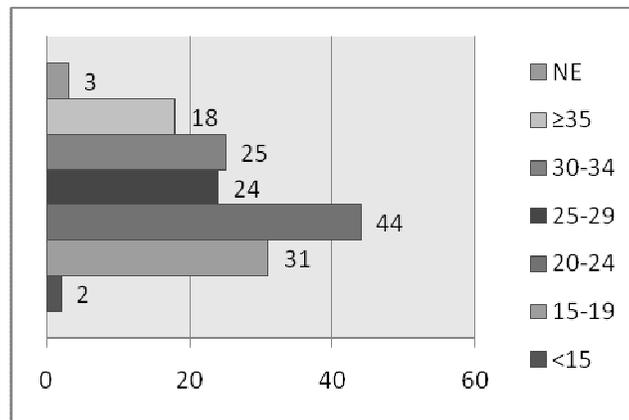
j. Recursos

No se requiere de recursos materiales o financieros para este tipo de estudio.

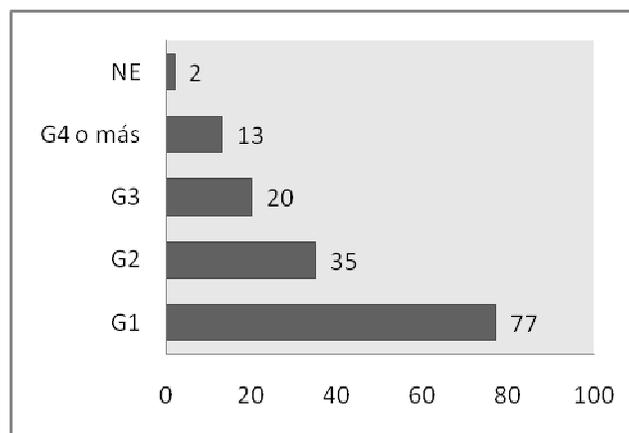
9. RESULTADOS

Se analizaron expedientes de 147 embarazos de seguimiento de Medicina Materno-Fetal complicados con feto con defecto del tubo neural, en el periodo comprendido entre los años 1994 a junio del 2007, manejados en el Instituto Nacional de Perinatología.

Al momento del embarazo el promedio de edad de las pacientes fue de 25.26 ± 6.83 años (14 – 40), con el mayor número de casos ocurriendo entre los 20 y 24 años. En cuanto a paridad, 77 pacientes eran primigestas, 35 secundigestas y 20 tercigestas y 13 tenían 4 embarazos o más, con 2 casos no especificados. El ingreso al INPerIER se dio en promedio a las 27.08 ± 7.18 (8.1 – 39) semanas de gestación con un promedio de edad gestacional al diagnóstico de 29.1 ± 6.42 (12.1 – 39.2).



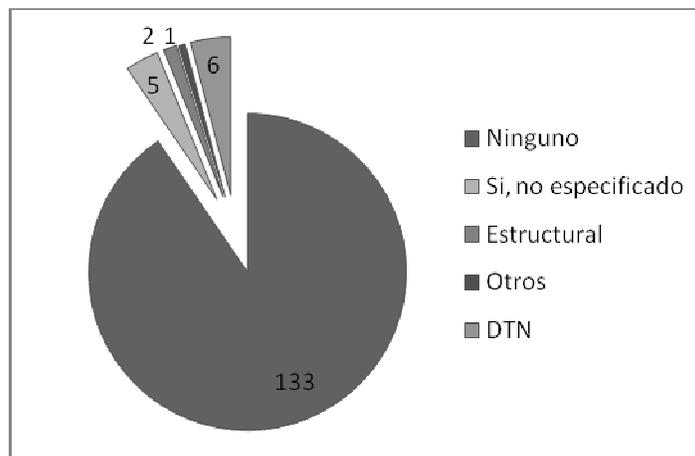
Gráfica 1: Rangos de edad de las pacientes



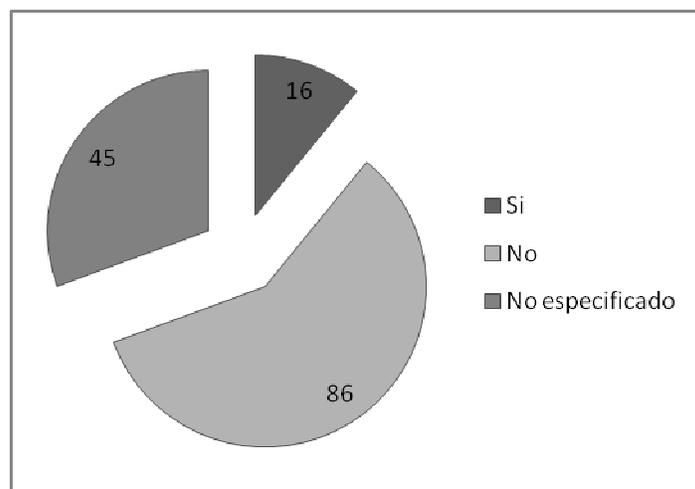
Gráfica 2: Paridad

En cuanto a factores de riesgo, 133 pacientes (90.5%) no contaban con antecedente heredofamiliar de algún DTN, 5 pacientes contaban con un defecto no especificado, 2

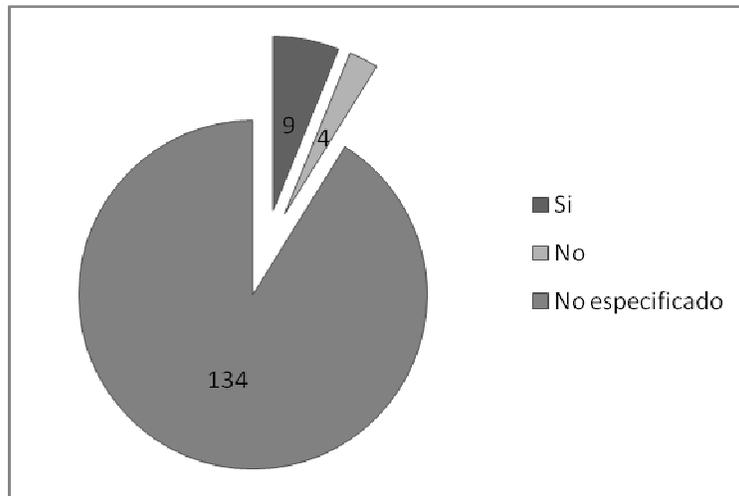
pacientes con un defecto estructural de otro tipo y 6 pacientes (4.1%) contaban con el antecedente de gestación previa complicada con un feto con DTN. En relación a la ingesta de medicamentos 16 pacientes (10.9%) reportaban la ingesta de algún medicamento pregestacional; los medicamentos que se encontraron fueron citrato de clomifeno en 2 pacientes, antiparasitarios en 2 pacientes, exposición a solventes en 1 paciente, misoprostol en 1 paciente, 1 hipoglucemiantes orales, en 2 casos tapazol y en 1 caso de prostigmina, además de contar con 6 pacientes epilépticas las cuales manejaban diferentes anticonvulsivantes,. La ingesta de ácido fólico pregestacional se encontró en 9 pacientes (6.1%), no estando especificada en 134 casos (91.2%). En 120 (81.6%) pacientes no se encontró patología materna concomitante, encontrando 6 casos de epilepsia, 3 de diabetes pregestacional, 1 paciente con HASC y 13 con otras patologías.



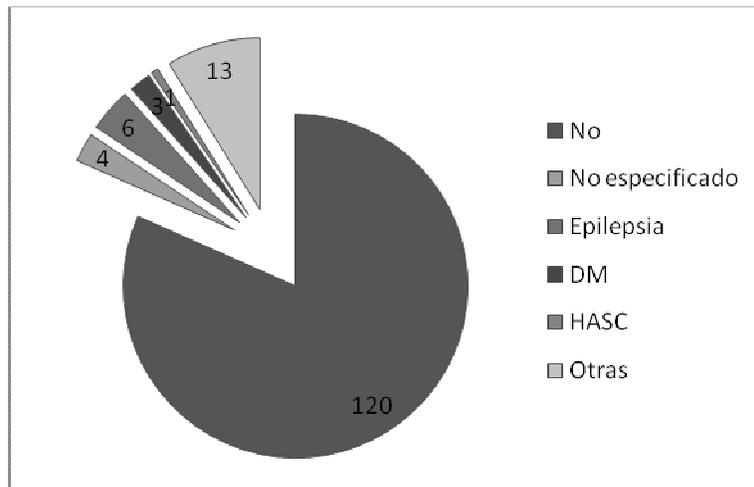
Gráfica 3: Antecedentes de DTN



Gráfica 4: Ingesta de medicamentos pregestacionales



Gráfica 5: Suplementación con ácido fólico



Gráfica 5: Patología materna concomitante

En cuanto al defecto del tubo neural, la fetometría promedio al diagnóstico fue de 27.2 ± 6.24 (15.3 – 38.6) semanas de gestación. Los diferentes defectos del tubo neural encontrados pueden observarse en la Tabla 1 y Gráfica 6. 29 casos no fueron clasificados por contar con alteraciones asociadas, ser parte de un síndrome específico, como embarazos gemelares con transfusión feto-feto o simplemente por una mala visualización del defecto. El peso estimado sólo pudo obtenerse en 70 casos, los cuales no estaban afectados a nivel de cráneo y fue de 1621.23 ± 902.21 (211 – 3938) gramos para estos fetos.

<i>DTN</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje válido</i>
Acrania	18	12.2
Anencefalia	16	10.9
Mielomeningocele	47	32.0
Craneoraquisquis	12	8.2
Encefalocele	18	12.2
Meningocele	1	0.7
Iniencefalia	2	1.4
Excencefalia	1	0.7
Raquisquis	2	1.4
Craneosinostosis	1	0.7
DTN no clasificado	29	19.7
TOTAL	147	100.0

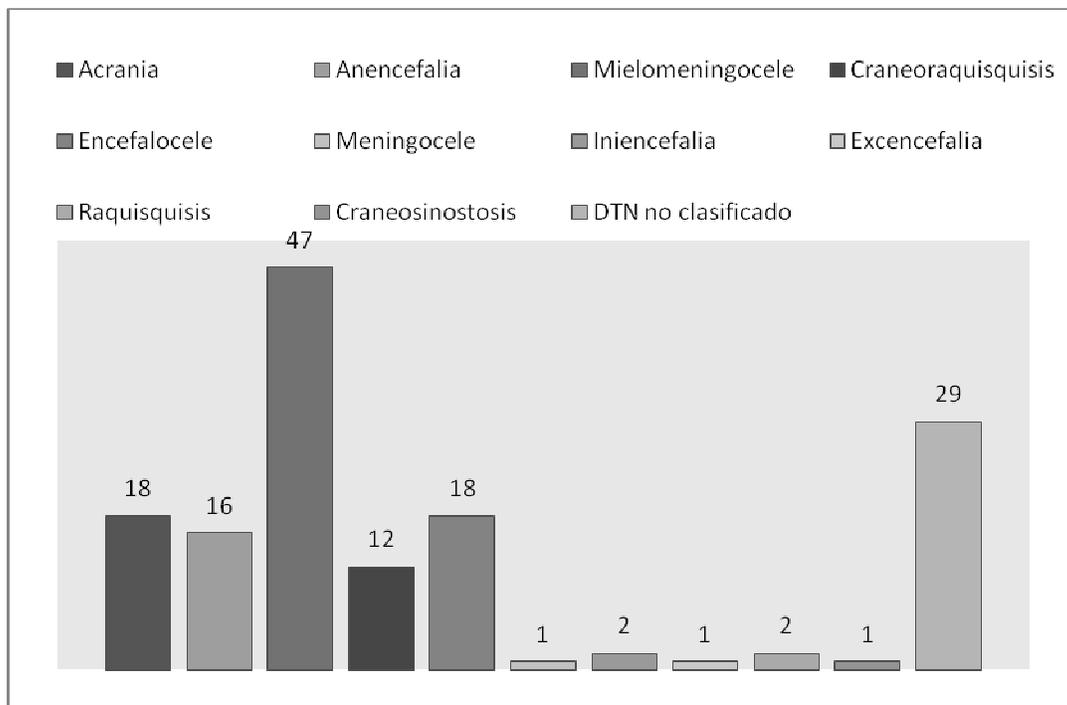
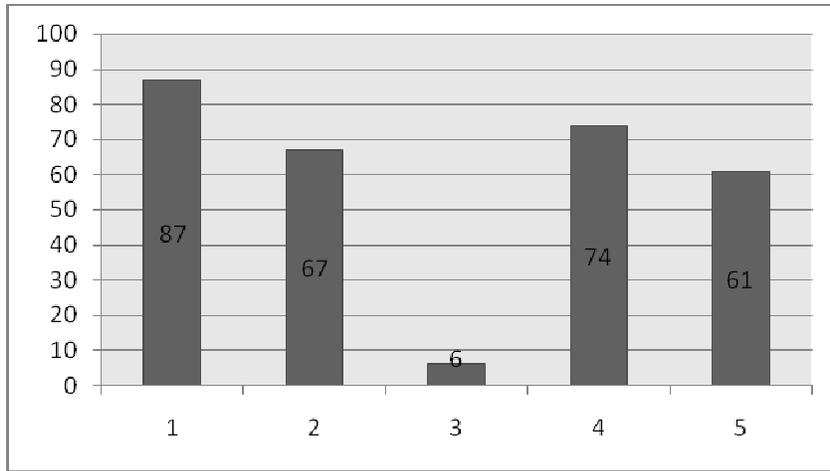


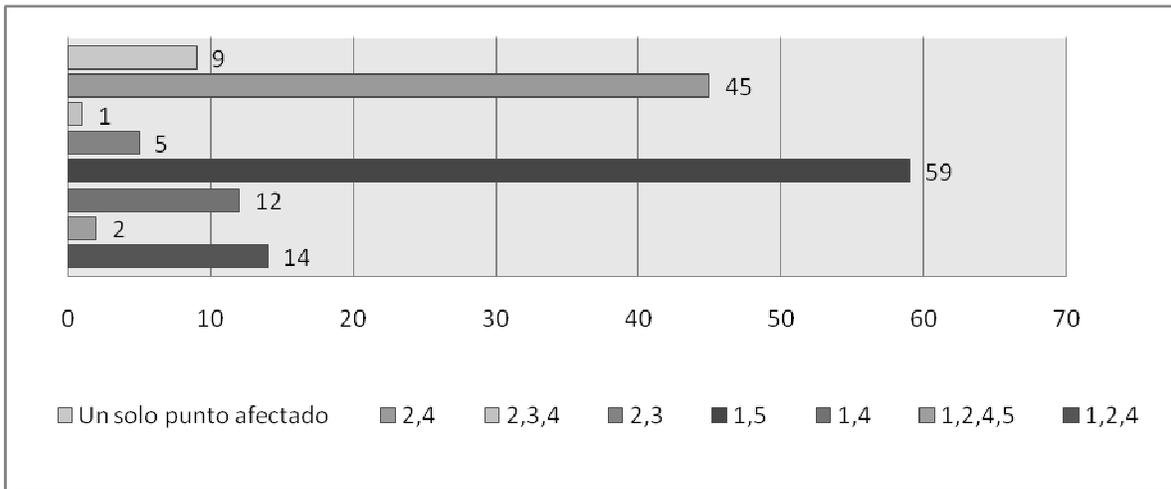
Tabla 1 y Gráfica 6: Tipo de defectos del tubo neural identificados

Los puntos de cierre afectados se reportaron inicialmente de manera individual para observar frecuencia de afectación, encontrando el punto de cierre 1 afectado en 87 pacientes (29.5%), el punto 2 en 67 pacientes (22.7%), punto 4 en 74 pacientes (25.1%), punto 5 en 61 pacientes (20.7%) y el punto 3 en 6 pacientes (2%). Al organizar los datos

como grupos de puntos de cierre afectados, se encontró en 59 casos (40.1%) afectación de los puntos 1,5, seguido de 45 casos (30.6%) con afectación de los puntos 2,4 y posteriormente otras combinaciones (Gráfica 8).



Gráfica 7: Puntos de cierre individuales afectados en los DTN

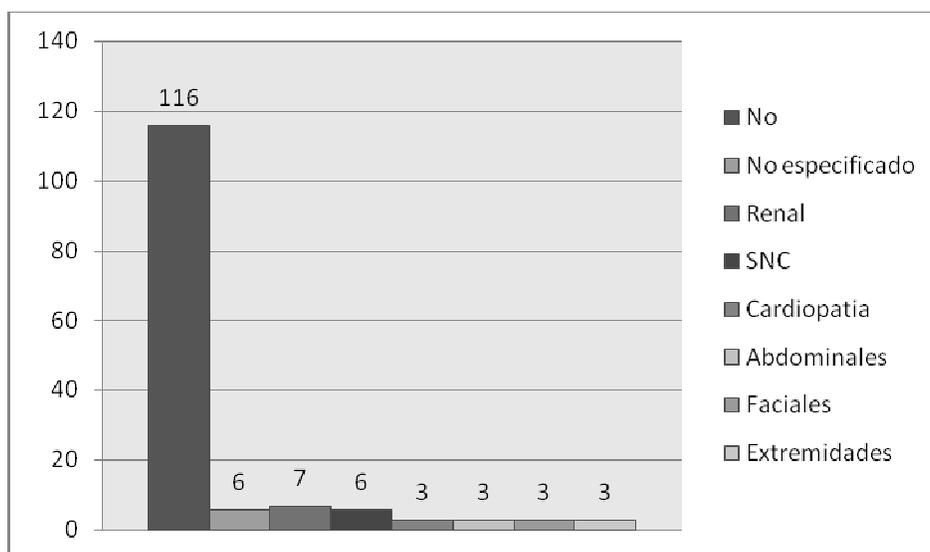


Gráfica 8: Grupos de puntos de cierre afectados en los DTN

En cuanto a las características ultrasonográficas asociadas a DTN, estas pueden resumirse en la Tabla 2. En 116 casos (78.9%) no existían defectos estructurales asociados, el resto de los defectos se pueden observar en la Gráfica 9. 27 pacientes (18.4%) aceptaron la realización de un estudio invasivo, no se especificó la indicación en caso, aunque la mayoría contaban con anomalías asociadas. Todos los cariotipos se reportaron como normales.

	Frecuencia	Porcentaje
Ventriculomegalia		
No	59	40.1
Si	85	57.8
No especificado	3	2.0
Posicion de Pies		
Normal	90	61.2
Anormal	49	33.3
No especificado	8	5.4
Visualizacion de Vejiga		
Si	124	84.4
No	15	10.2
No especificado	8	5.4
Polihidramnios		
Si	39	26.5
No	104	70.7
No especificado	4	2.7

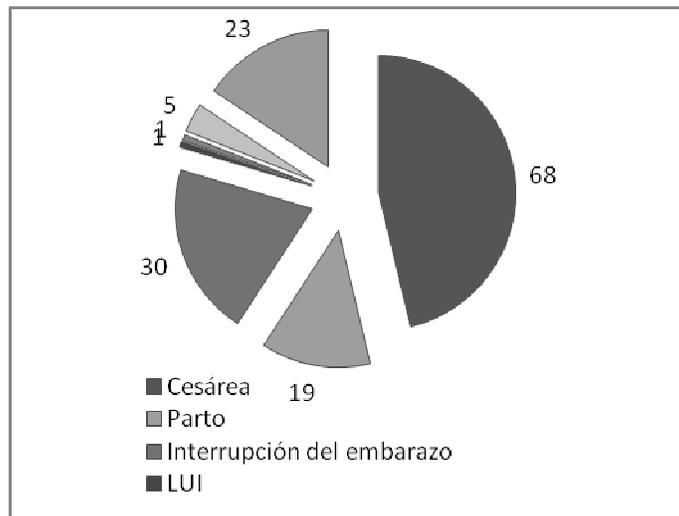
Tabla 2: Características ultrasonográficas asociadas a DTN



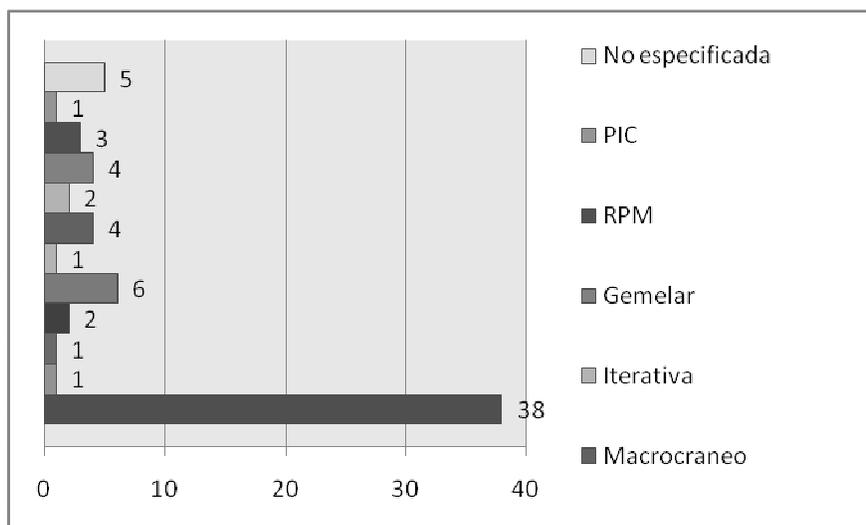
Gráfica 9: Otros defectos asociados a los DTN

Al analizar los datos de resolución, 23 pacientes se excluyeron por contar con resolución fuera del INPerIER. De las restantes, 12 pacientes (8.2%) presentaron una

muerte fetal anteparto y el resto de resoluciones se realizaron en el INPerIER. 30 pacientes (20.4%) solicitaron interrupción del embarazo al comité de bioética, la cual fue aceptada realizándose la misma por vía vaginal, el promedio de semanas de gestación a la resolución en estos embarazos fue de 25 ± 5.24 (14 – 33). Estas pacientes contaban con DTN incompatibles con la vida, siendo acrania/anencefalia en 17 casos, craneoraquisquis en 7 casos, encefalocele en 5 casos y 1 caso de mielosquisis. Las pacientes restantes se resolvieron en 68 casos por cesárea (46.26%), 19 casos por vía vaginal (12.93%), realizándose 1 LUI y 1 histerotomía. El promedio de semanas de gestación a la resolución en estos embarazos fue de 36.5 ± 3.35 (20.6 – 41). Las indicaciones de cesárea pueden observarse en la Gráfica 10, siendo ésta electiva en 38 pacientes (55.9%).

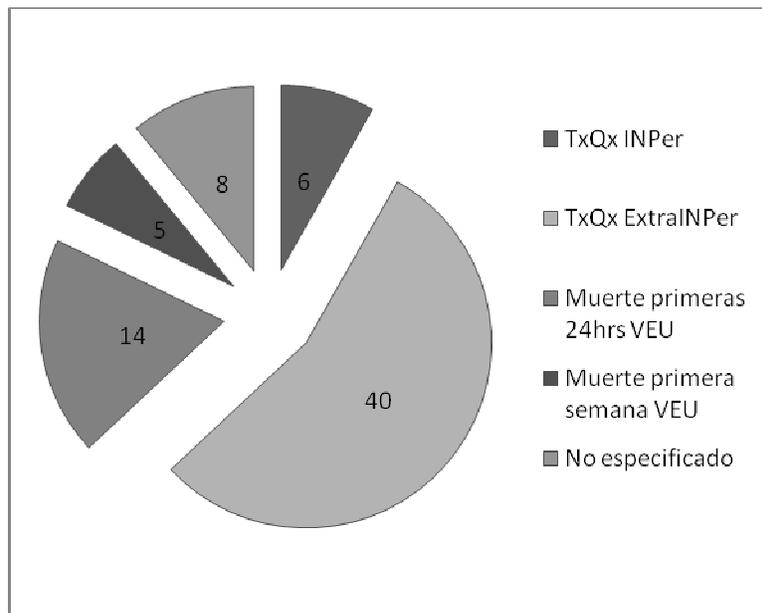


Gráfica 10: Vía de resolución de los DTN



Gráfica 11: Indicaciones de cesárea

De las pacientes que resolvieron su embarazo en el INPerIER, 73 (49.7%) obtuvieron un RN vivo, con 45 pacientes (30.6%) reportando una muerte fetal al momento del nacimiento, aquí incluidas las terminaciones electivas (30) y en 6 pacientes no especificada la condición al nacimiento. El peso promedio de los fetos de terminación electiva fue de 524.8 ± 276.5 (75 – 1050) gramos. El sexo se determinó en 59 RN (40.1%) como femenino, 48 (32.7%) como masculino y 2 (1.4%) como sexo indeterminado, no especificándose sexo del RN en 15 pacientes. El peso promedio de los RN vivos fue de 2522.06 ± 835.2 (480 – 3980) gramos, con talla promedio de 44.09 ± 6.9 (25 – 53) centímetros, Apgar al minuto de 6.2 ± 2.56 (0 – 9), 5 minutos de 7.8 ± 2.37 (0 – 9), Silverman-Andersen de 2.39 ± 0.91 (1 – 5) y Capurro de 37.1 ± 3.6 semanas de gestación (32.4 – 41.2). De los RN nacidos vivos (73) 5 fallecieron al momento de nacimiento, mientras que 3 fueron trasladados a la UCIN y 57 a la UCIREN; en 8 RN no se especificó destino. Al observar el seguimiento de los pacientes encontramos que en total 14 presentan muerte en las primeras 24 hrs de vida extrauterina, 5 en la primer semana de vida extrauterina, con 6 obteniendo un tratamiento quirúrgico para su patología en el INPerIER y siendo trasladados 40 pacientes a otra unidad para tratamiento quirúrgico; en 8 no se especificó el desenlace. De las pacientes que presentaron defunción o terminación electiva reportada, un total de 64, 49 (76.7%) aceptaron estudio de necropsia.



Gráfica 12: Evolución de los RN con DTN

10. DISCUSIÓN

La serie de casos que actualmente se presenta de 147 embarazos complicados con feto con defecto del tubo neural es una de las más grandes reportadas en nuestro país. Siendo el Instituto Nacional de Perinatología un centro de referencia de tercer nivel de atención médica, la prevalencia de los defectos esperada no es un reflejo de la prevalencia a nivel nacional, sin embargo es importante el conocer los resultados que se han obtenido en estas pacientes, las cuales cuentan con un seguimiento en el departamento de Medicina Materno-Fetal para documentar de manera adecuada los hallazgos encontrados y compararlos con lo reportado en la literatura.

A pesar de que los DTN en una época se pensó estuvieran relacionados a la edad materna mayor a 35 años, no se ha corroborado esta relación en la literatura. En nuestras pacientes podemos observar como el promedio de edad y el mayor número de casos ocurrieron en pacientes jóvenes entre 20 y 24 años, y primigestas. Inclusive es de llamar la atención que un número importante de casos ocurrieron en pacientes adolescentes, lo cual orientaría hacia el otro extremo de la edad materna como factor de riesgo, a pesar de que no hay evidencia de esto en la literatura. También se ha argumentado que esta situación puede ser dada por malos hábitos alimenticios y deficiencia nutricional en la paciente adolescente. Del mismo modo, la edad gestacional al ingreso al INPerIER y la edad gestacional al diagnóstico son muy similares; siendo una institución de tercer nivel y referencia, es importante hacer notar que muchas pacientes ingresan ya con un diagnóstico tentativo o realizado de manera externa para su atención, por lo cual no se pueden hacer inferencias en este punto sobre el momento del diagnóstico de un DTN.

Al observar los factores de riesgo analizados, podemos observar que un porcentaje importante de las pacientes (9.5%) contaban con un antecedente de defecto estructural previo en otra gestación, aunque sólo 4.1% de éstos eran DTN. Esto es importante ya que la literatura reporta un 5% de riesgo de recurrencia con un DTN previo. Al buscar antecedente de ingesta de medicamentos se obtuvo un 10.9% de ingesta de al menos un medicamento; los medicamentos que se encontraron fueron citrato de clomifeno en 2 pacientes, antiparasitarios en 2 pacientes, exposición a solventes en 1 paciente y una inducción con proglándinas en 1 paciente, además de contar con 6 pacientes epilépticas las cuales manejaban diferentes anticonvulsivantes. El citrato de clomifeno como factor de riesgo para DTN aún es controversial en la literatura ya que algunos estudios han reportado una asociación; en nuestro estudio es importante notar los 2 casos que se encontraron. La ingesta de ácido fólico se encontró especificada únicamente en 13 pacientes de las cuales 9 recibieron suplementación y 4 no; no se encuentra especificada la dosis de suplementación en caso de que ésta existiese. El resto de las pacientes se desconoce si recibieron asesoría en cuanto a este punto tan importante que se ha relacionado a estos defectos y que además es nuestra única arma de prevención, lo cual refleja una de las razones por la cual la prevalencia de los DTN aún es tan alta en el país. Desde 1976 cuando Smithells logró establecer un nexo entre la carencia de folato (y de otras vitaminas) y la aparición de

defectos del tubo neural, se ha buscado la relación entre la suplementación del ácido fólico y la reducción de los DTN. En 1980, este científico publicó un estudio no aleatorizado sobre la administración de suplementos multivitamínicos a mujeres con el antecedente de un feto afectado con DTN y logró demostrar una tasa de reaparición del 5% en el grupo sin suplementación, frente a una del 0,6% en el grupo que sí la recibía. Durante los años ochenta se publicaron otros cuatro estudios retrospectivos y observacionales que reportaron los efectos protectores del empleo de ácido fólico durante el período periconcepcional¹¹. Milunsky en 1989, reporta el primer estudio de cohorte evaluando ácido fólico suplementario preconcepcional y durante el primer trimestre, demostrando un riesgo relativo de 0.28, reducción de riesgo de 72% en una población general. Shaw en 1995, reporta que algunos grupos étnicos pueden ser menos sensibles a los efectos protectores de ácido fólico, ya que descubrió que la reducción de riesgos de defectos del tubo neural vinculada con el ácido fólico era menos pronunciada en los hispanos que en los blancos no hispanos o los de raza negra³⁴.

Si bien la recomendación en cuanto al momento de la administración de ácido fólico para evitar defectos del tubo neural parece ser clara (entre 3 meses previos a la concepción y el primer trimestre del embarazo), existe menos certeza en la dosis óptima del ácido fólico. El estudio del Consejo de Investigación Médica de Reino Unido publicado en 1991 fue un estudio definitivo que comprobó que con una suplementación diaria de ácido fólico solo, la reaparición de los defectos del tubo neural se reducía significativamente. El diseño fue un estudio multicéntrico, aleatorizado cegado, donde se comparó una dosis de 4 mg contra placebo en una población con antecedente de embarazo con DTN. La reducción del riesgo se reportó de 72% en pacientes que iniciaron la suplementación durante el primer trimestre y 83% en pacientes con suplementación pregestacional³⁴. A raíz de este estudio, se han publicado varias pautas de manejo internacionales las cuales recomiendan las dosis de 0.4mg de ácido fólico en población general, con 4 mg para población con factores de riesgo. Sin embargo, queda claro que las dosis elegidas son arbitrarias; aún faltan estudios para determinar si se pudiera obtener mayor beneficio con mayor suplementación, o igual beneficio con una menor. Wald en 2004 propuso un modelo teórico basado en la experiencia reportada que sugiere que la dosis de 0.4 mg recomendada para la población general reduce la incidencia de DTN en 36%, y que una dosis de 5 mg reduciría en un 85%; esto aún requiere de confirmación empírica. Así mismo, hay argumentos que mencionan que 4 mg es 4 veces la dosis de tolerancia de ingesta diaria en un adulto, por lo cual debe explorarse la posibilidad de reducirla³⁸. En nuestro país se ha estudiado también la posibilidad de realizar la suplementación semanal con ácido fólico a dosis de 5 mg, tratando de alcanzar los niveles óptimos sanguíneos comparados a una dosis diaria. En 2001 se publicó un artículo comparando los valores séricos obtenidos con 5 mg semanales de ácido fólico, con lo reportado en la literatura con suplementación diaria de 0.4 mg. Se concluyó que la suplementación semanal es una opción en nuestras pacientes con escasos recursos o mal apego al tratamiento³⁹.

En cuanto a patologías concomitantes maternas, las más frecuentes fueron la epilepsia y la DM, lo cual concuerda con la literatura como factores de riesgo, aunque el mayor porcentaje de pacientes no contaban con patología alguna.

Los defectos de tubo neural encontrados en el estudio corresponden en número a lo reportado por el RYVEMCE. El defecto más frecuente observado fue el mielomeningocele, posteriormente la acrania y encefalocele, con la anencefalia en cuarto lugar. El RYVEMCE maneja en su clasificación la anencefalia por sí sola, por lo cual es de esperar que no distinga entre acrania y anencefalia; esto explicaría porque reporta una prevalencia mayor a 3 veces de anencefalia en relación a encefalocele. Del mismo modo, no hace distinciones entre las otras entidades clínicas o subclasificaciones por lo cual no es posible mayor comparación.

La clasificación por puntos de cierre aún no se ha establecido de manera adecuada. En nuestro estudio, reportamos individualmente los puntos de cierre para ver cuál tiene mayor afectación, encontrando los puntos 1, 2 y 4 como los más afectados. Sin embargo, la clasificación debe contemplar los *grupos* de puntos afectados, ya que es difícil determinar en las convergencias de los sitios de cierre cuál de estos presentó una falla. Al relacionar las entidades clínicas con los puntos de cierre podemos observar que los grupos más afectados fueron el grupo 1,5 (que corresponde a la espina bífida) seguido del punto 2,4 (que corresponde a la anencefalia o la holoacrania). Esto tiene congruencia tanto con la prevalencia reportada por el RYVEMCE, como con nuestros resultados y lo reportado en la literatura.

En cuanto a la revisión ultrasonográfica, varios datos reportados en la literatura fueron observados en nuestras pacientes. La relación con ventrículomegalia, la más común, fue concordante en 57.8% de nuestras pacientes. Las otras alteraciones (alteración en la posición de los pies, alteración en la visualización de vejiga y polihidramnios) no lo fueron tanto, sin embargo es importante tomar en cuenta que a pesar de que se reportan de manera global, estas alteraciones pueden ser más sensibles para algún subtipo de DTN. La gran mayoría de los fetos tampoco presentaron otra alteración estructural, sin embargo sí se observaron en 28 pacientes (19.05%) lo cual es una prevalencia alta de defectos asociados, pudiendo nuevamente estar en relación a el tipo de población que se maneja en el INPerIER.

Se presentaron 23 pérdidas del estudio, de resoluciones por fuera del INPerIER. Esto no es infrecuente en pacientes que cuentan con fetos con defectos que comprometen la vida y función de manera importante y no se puede realizar inferencias sobre ellas. De las restantes es importante hacer notar que un porcentaje, 8.2% presentaron óbito, lo cual tampoco es infrecuente en estos casos. La terminación electiva del embarazo de 30 pacientes es una cualidad única del INPerIER. El RYVEMCE reporta en sus estadística a la comunidad científica internacional que la terminación del embarazo no es permitida en México y no cuenta con números al respecto; nuestro Instituto, como se explica en párrafos anteriores, cuenta con comité de bioética y muestra que 20.4% de las pacientes contaron con ésta. Así mismo, el número de cesáreas realizadas (46.26%) en relación a la indicación

electiva es importante, ya que no es la primer opción en estos casos con mal pronóstico, y la indicación fetal no es adecuadamente especificada en los expedientes clínicos. Las cesáreas por macrocráneo fueron un número pequeño (4 casos, 5.9%).

La morbimortalidad de los defectos del tubo neural se mantiene alta, en este caso de 43.5%, a pesar de contar con un diagnóstico prenatal adecuado y los recursos necesarios para su manejo. Esto se refleja en los resultados perinatales, ya que muchos de los RN mueren en las primeras horas de vida, o en el transcurso de la primer semana. Los RN con menor mortalidad son los que cuentan con defectos de espina bífida a los que se puede brindar tratamiento quirúrgico oportuno, lo cual se refleja en la cantidad de pacientes trasladados a otra institución para tratamiento definitivo, sin embargo no contamos con resultados posteriores para evaluar a mediano y largo plazo el pronóstico de estos bebés. Los pacientes a los que se intervino en el INPerIER fueron también pacientes de mielomeningocele, sin embargo no se encontró en el expediente especificadas las características que pudieran orientar hacia cuáles criterios se utilizan para valorar una intervención en nuestra institución.

El porcentaje de aceptación de necropsias en nuestro instituto fue muy alto, 76.7%, lo cual es un indicador de la información proporcionada y la conciencia que se trata de crear en estas pacientes sobre la importancia del estudio histopatológico para un adecuado asesoramiento posterior. No se cuentan con datos de aceptación de necropsia de otras instituciones reportadas en la literatura.

Por último, es importante remarcar que a pesar de contar con un diagnóstico oportuno, clasificación del defecto de tubo neural prenatal, así como conocimiento del pronóstico y manejo de estos embarazos, lo más importante recae en la prevención. La suplementación de ácido fólico preconcepcional o en su defecto, en el primer trimestre, es una de las estrategias básicas que no se debe olvidar en toda la población, y más aún en la población con riesgo de DTN. A pesar de contar con programas a nivel nacional que promueven esto, México continúa siendo un país con una alta prevalencia, donde falta aún una participación más activa de los servicios médicos para proporcionar información a la población sobre la importancia de la ingesta de ácido fólico.

11. CONCLUSIONES

Los defectos del tubo neural son los defectos más frecuentes reportados a nivel internacional y México actualmente ocupa el segundo lugar a nivel de prevalencias. El embarazo en la paciente con feto con defecto en el tubo neural en el Instituto Nacional de Perinatología es frecuente, presentando una alta prevalencia en relación a los defectos que acuden al departamento de Medicina Materno-Fetal para su seguimiento. La mayoría de las pacientes acuden con un diagnóstico previamente establecido, el cual se corrobora a su ingreso a la institución.

La identificación de factores de riesgo es esencial en el manejo de los DTN. La suplementación de ácido fólico es una estrategia que a pesar de estar comprobada no se implementa de manera adecuada en nuestra población. La búsqueda de otros factores asociados como patología materna concomitante (epilepsia, DM), obesidad, ingesta de medicamentos antagonistas de ácido fólico, antecedentes de fetos con DTN previo es imperativa en nuestras pacientes, para poder de manera adecuada asesorarlas.

La morbimortalidad de los DTN está estrechamente asociada con el tipo de entidad clínica presente, ya que usualmente los defectos de los puntos 2,4, asociados a acrania y anencefalia son letales, sin embargo los más frecuentes 1,5 (espina bífida) generalmente no lo son, aunque presentan secuelas funcionales muy importantes. El manejo del embarazo está íntimamente relacionado a la presencia de alteraciones ultrasonográficas asociadas, las cuales nos pueden orientar hacia daño neurológico en estos fetos u otras alteraciones. La vía de resolución debe ser por condición obstétrica y/o fetal, en caso de alteraciones como la presencia de macrocráneo, debiendo individualizar cada caso. La resolución idealmente debe llevarse en un centro de tercer nivel, con las opciones de manejo y reanimación neonatal inmediata para valorar el manejo quirúrgico definitivo de la lesión, si éste existiese.

La consejería posnatal es de suma importancia en estas pacientes, por el riesgo de recurrencia existente y los factores de riesgo identificados. La opción de estudio de necropsia debe estar siempre disponible para contar con la mayor cantidad de información posible y así poder brindar la mejor atención a nuestras pacientes. La suplementación con ácido fólico a ambos miembros de la pareja debe ser imperativa a una dosis de 4 mg/día al menos 3 meses previos a una nueva gestación como prevención de una posible recurrencia. Actualmente por el beneficio claro que ofrece la suplementación con ácido fólico en la reducción de estos defectos, toda mujer idealmente debe iniciar al menos con 0.4 mg de manera preconcepcional y durante el primer trimestre del embarazo.

12. ANEXOS O APÉNDICES

a. Hoja de recolección de datos



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL
RECOLECCIÓN DE DATOS – DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Caso # _____

Nombre: _____ Registro: _____

Edad: _____ G _____ P _____ C _____ A _____ M _____ E _____

Edad gestacional al ingreso: _____ SDG.

Antecedentes

Antecedente de hijo(s) con defectos: No () Si () → Tipo: Cromosómico () Estructural () Otro (): _____

DTN () Sitio de cierre: 1 () 2 () 3 () 4 ()

5 ()

Ingesta de medicamentos en el embarazo: No () Si () → ¿Cual? (Tiempo y dosis) _____

Ingesta de ácido fólico previo al embarazo: No () Si ()

Patología previa materna: DM I () DM II () HASC () En control () En descontrol ()

USG II Nivel

Edad gestacional al diagnóstico x FUM: _____ SDG

	mm	SDG
BPD		
OFD		
HC		
FL		
AC		
Fetometría promedio		SDG
Peso estimado		gramos

Tipo de defecto del tubo neural

Anencefalia ()		
Acrania ()		
Meroacrania ()		Sitio de cierre
Encefalocele ()	} Anterior () Posterior ()	identificado
Cefalocele ()		
	Tamaño _____	1 ()
	Contenido _____	2 ()
		3 ()
Mielomeningocele ()	} Tamaño _____	4 ()
Meningocele ()		
Mielosquisis ()	Localización _____	5 ()
	Cuerpos vertebrales _____	
	Saco íntegro No () Si ()	

Ventrículomegalia No () Si () Macrocráneo No () Si ()
 Alteración en la posición de pies No () Si ()
 Vejiga visible No () Si ()
 Malformaciones asociadas: No () Si () → ¿Cuáles? _____

Polihidramnios → No () Si () → ¿Cuánto? _____ cm.
 IDx Prenatal: _____

¿Se realizó cariotipo? → No () Si () → Resultado _____

¿Se investigó infección (TORCH)? → No () Si () → Resultado _____

Evolución del Embarazo

	Si	No	SDG
Diabetes gestacional			
Hipertensión gestacional / Preeclampsia / Eclampsia			
Ruptura prematura de membranas			
Amenaza de parto pretérmino			
Muerte fetal anteparto			

Resolución del embarazo

Edad gestacional a la resolución: _____ SDG. Vía de resolución: Eutocia () Fórceps () Cesárea () LUI ()
 Indicación (cesárea/fórceps): _____
 Anestesia empleada: BPD () General EV () Mixta () Otra ()
 Destino materno: Hospitalización () UCIA () Otro ()

Resultado Perinatal

RN vivo: No () Si ()

Sexo	Peso	Talla	Apgar 1'	Apgar 5'	SA	Capurro	Destino

IDx Postnatal: _____

Tratamiento Postnatal: _____

Autorizo autopsia: No () Si () Resultado _____

Observaciones: _____

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Manual de Procedimientos para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Secretaría de Salud, marzo 2005.
2. The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2006 with data for 2004. The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, 2006; p. 198-204.
3. Mancebo-Hernández A, González-Rivera A, Díaz-Omaña L, López-Alquicira M, Domínguez-Viveros W, Serrano-Sierra A. Defectos del tubo neural. Panorama epidemiológico en México. *Acta Pediatr Mex* 2008; 29: 41-7.
4. Botto L, Moore C, Khoury M, Erickson JD. Neural-Tube Defects. *N Eng J Med* 1999; 341: 1509-1519.
5. Sánchis Calvo A, Martínez-Frías ML. Estudio clínico epidemiológico de los defectos de tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 165-173.
6. Vorontsova I, Rojas-Sánchez A, Cervantes-Soriano A. Defectos de cierre del tubo neural: mecanismos y prevención. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58: 48-59.
7. Copp AJ, Greene ND, Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nature Reviews Genetics* 2003; 4: 784-793.
8. ACOG Practice Bulletin. Number 44, July 2003. Neural tube defects. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83: 123-33.
9. Rowland CA, Correa A, Cragan JD, Alverson CJ. Are Encephaloceles Neural Tube Defects? *Pediatrics* 2006; 118: 916-23.
10. Kanev PM. Congenital Malformations of the Skull and Meninges. *Otolaryngol Clin N Am* 2007; 40: 9-26.
11. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Organización Panamericana de la Salud. La prevención de los defectos de tubo neural con ácido fólico. Boletín emitido por la OPS y el CDC, 1997.
12. Djukic A. Folate-responsive Neurologic Diseases. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 387-397.
13. Zelzer E, Olsen BR. The genetic basis for skeletal diseases. *Nature* 2003; 423: 343-348.
14. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 961-8.
15. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; 42: 119-25.
16. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 674-7.

17. Källén AJ. Maternal carbamazepine and infant spina bifida. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 203–5.
18. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 9–17.
19. Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnel RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nature Reviews Neuroscience* 2006; 7: 724-731.
20. Chen CP. Maternal diabetes and neural tube defects: prenatal diagnosis of lumbosacral myelomeningocele, ventriculomegaly, Arnold-Chiari malformation and foot deformities in a pregnancy with poor maternal metabolic control, and review of the literature. *Genet Couns* 2005; 16: 313–6.
21. Loeken MR. Current perspectives on the causes of neural tube defects resulting from diabetic pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 135: 77–87.
22. Loeken MR. Free radicals and birth defects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 6–14.
23. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology* 2005; 16: 87–92.
24. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 611-9.
25. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect affected pregnancies among obese women. *JAMA* 1996; 275: 1093–6.
26. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996; 275: 1089–92.
27. Shaw GM, Todoroff K, Schaffer DM, Selvin S. Maternal height and prepregnancy body mass index as risk factors for selected congenital anomalies. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 234–9.
28. Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, McIntire DD, Ramus RM. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1623-8.
29. Chen CP. Chromosomal Abnormalities Associated with Neural Tube Defects (I): Full Aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46: 325-35.
30. Chen CP. Chromosomal Abnormalities Associated with Neural Tube Defects (II): Partial Aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46: 336-51.
31. Mehta TS, Levine D. Ultrasound and MR Imaging of Fetal Neural Tube Defects. *Ultrasound Clin* 2007; 2: 187-201.
32. Cortés F. Prevención primaria de los defectos de tubo neural. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74: 202-8.
33. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.
34. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 285S-8S.

35. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-5.
36. Locksmith GJ, Duff P. Preventing neural tube defects: The importance of periconceptional folic acid supplements. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 1027-34.
37. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2003; Issue 1.
38. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural tube defects. *N Engl J Med* 2004; 350: 101-3.
39. Martínez-de Villarreal L, 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 Publica Mex* 2001; 43: 103-107.
40. Chen CP. Syndromes, Disorders and Maternal Risk Factors Associated with Neural Tube Defects (I). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47: 1-9.
41. Chen CP. Syndromes, Disorders and Maternal Risk Factors Associated with Neural Tube Defects (II). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47: 10-17.
42. Chen CP. Syndromes, Disorders and Maternal Risk Factors Associated with Neural Tube Defects (III). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47: 131-140.
43. Chen CP. Syndromes, Disorders and Maternal Risk Factors Associated with Neural Tube Defects (IV). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47: 141-150.