



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENCEFALOCELE EN UNA MUESTRA DE
RECIEN NACIDOS DE LA POBLACIÓN MEXICANA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO EN ESPECIALISTA EN:
GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

DR. FERNANDO JAVIER SANDOVAL SILVA

TUTOR DE TESIS:

DR. OSVALDO MUTCHINICK BARINGOLTZ

Enero 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE:

1. Índice	2
2. Antecedentes	3
3. Metodología	22
4. Materiales y método	23
5. Resultados	25
6. Discusión	35
7. Bibliografía	39
8. Anexos	44

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENCEFALOCELE EN UNA MUESTRA DE RECIEN NACIDOS DE LA POBLACIÓN MEXICANA.

ANTECEDENTES

El término defecto al nacimiento se utiliza para indicar alteraciones estructurales y/o funcionales de los productos al nacimiento. Específicamente, el término malformación congénita (MC) indica cualquier alteración estructural macroscópica que ocurre durante el periodo prenatal. Las malformaciones resultan de procesos patológicos que ocurren durante el periodo embrionario y fetal. Los procesos patológicos pueden ser extrínsecos, intrínsecos o una combinación de ambos. Durante el desarrollo embrionario se observa un periodo de mayor vulnerabilidad para la ocurrencia de las MC que comprende de la segunda a la octava semana de gestación tiempo en el cual la mayoría de las estructuras del cuerpo humano se encuentran en las primeras etapas de desarrollo. (1)

Durante la patogénesis o fisiopatología de las MC diversos procesos que controlan la morfogénesis como la migración celular, control de la velocidad de la mitosis, interacción de tejidos adyacentes, adhesión de células similares, muerte celular controlada, influencia hormonal y fuerzas mecánicas, pueden verse alterados originando las MC. (2)

En relación a la frecuencia con que ocurren las MC se estima que entre los recién nacidos vivos alrededor del 2 al 3% presentan una o más MC detectadas al nacimiento o en los primeros meses de vida. Las malformaciones internas de difícil diagnóstico son evidentes en niños de mayor edad por lo que en estudios de seguimiento la prevalencia de MC aumenta a alrededor del 5-6%. Casi un 15% de los recién nacidos muertos tendrá una malformación mayor y esta cifra aumenta entre los abortos espontáneos. (1)

Las malformaciones congénitas pueden ocurrir en forma aislada o en conjunto con otras malformaciones en un mismo individuo. En este último caso, la asociación de 2 ó mas MC pueden presentarse de forma aleatoria lo que constituye un malformado múltiple, o bien presentarse como un patrón reconocido de MC que pudiera clasificarse acorde a los siguientes patrones de malformación:

1. Asociación: Es aquella combinación de dos o más malformaciones congénitas mayores en un mismo individuo, que se presentan con una frecuencia significativamente mayor a la esperada por el azar y se encuentran estadísticamente asociadas. Por ejemplo: VACTERL o MURCS.
2. Secuencia: Ocurre cuando una primera malformación condiciona la aparición de otros defectos morfológicos congénitos secundarios que no se hubieran presentado en conjunto, de no existir la primera MC. Ejemplos: Pierre-Robin, Potter, regresión caudal.
3. Síndrome: Cuadro caracterizado por varias MC mayores y menores que presentan un patrón reconocido y suelen ser el resultado de una causa común. Ejemplos: Síndrome de Down, Síndrome de Patau. (3)

DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

Se definen a los DCTN como una falta de fusión del tubo neural durante al embriogénesis temprana . La anencefalia y el mielomeningocele se clasifican como defectos abiertos del tubo neural ya que el material encefálico y/o las meninges se encuentran expuestos. Los defectos cerrados del tubo neural se encuentran cubiertos por piel e incluyen:

- Encefalocele: es una herniación de un saco con contenido encefálico a través de un defecto congénito del cráneo. La protrusión está cubierta por piel intacta o una membrana delgada.
- Meningocele: Se caracteriza por la presencia de un quiste con líquido y que permite que se vea parte de la columna. Si los nervios no se han dañado puede permanecer asintomático. Es muy poco frecuente.
- Iniencefalia: es un proceso de falta de fusión de la región occipital, en donde el foramen magno se encuentra contiguo con la región normal de la fontanela posterior y el occipital anormal puede estar contiguo con las vértebras cervicales bajas. La cabeza se encuentra en retroflexión y existe una hiperlordosis cervico-torácica y ausencia de cuello.

- Lipomeningocele: Aparece en forma de tumor de grasa cubierto de piel. Suele presentar problemas de incontinencia urinaria.
- Espina bífida oculta: Es la forma de presentación menos grave ya que, en muchas ocasiones, presenta apenas síntomas o es asintomática. Se trata de una pequeña abertura en las vértebras. Puede existir, algún tipo de marca en la zona como un hoyuelo, vellosidades, una mancha, etc. no suele requerir tratamiento alguno. En caso de que presente síntomas, éstos pueden ser cierta debilidad en las piernas, atrofia en el pie, deformidad de los pies, incontinencia urinaria, etc. La médula no está dañada de ahí que no se considere grave.

ENCEFALOCELE

Para fines de esta tesis nos centraremos más en el encefalocele. Como ya se ha dicho un encefalocele es una protrusión del cerebro o de las meninges a través de un defecto en el cráneo y que se encuentra recubierto de piel. Es el tercer defecto del tubo neural más frecuente después del mielomeningocele y la anencefalia.

La clasificación de los encefaloceles puede ser de distintas maneras según el autor. Puede clasificarse según su contenido o según el sitio anatómico donde se encuentre el defecto y si el defecto es primario o secundario. (4)

Según su contenido pueden clasificarse en:

- Cefalocele: lesiones donde el saco herniado únicamente incluye meninges
- Encefalocele: lesiones donde el saco herniado incluye meninges y tejido encefálico

Según su sitio anatómico se clasifican en:

- Primarios: son aquellos defectos que son congénitos y se dividen en:
 - Sincipitales (fronto-etmoidales)
 - Basales (trans-esfenoidales, esfeno-etmoidales, trans-etmoidales y esfeno-orbitarios)

- Occipitales (cervico-occipitales y occipitales)
- Parietales
- Temporales
- Secundarios: son aquellos que son adquiridos debido a traumas o como defectos post-quirúrgicos.

EMBRIOLOGÍA

Aunque los DCTN siempre se han agrupado dentro de una sola categoría, en realidad comprenden una amplia gama de distintas malformaciones. En general, la falla del cierre del tubo neural se asocia con defectos en las estructuras óseas (bóveda craneal y arcos vertebrales) y estructuras dérmicas (DCTN abiertos) y no solo con malformaciones a nivel de estructuras del SNC. (5)

El tubo neural se forma a través de un proceso denominado neurulación. En humanos este proceso comienza en la 3er semana después de la fecundación. Este fenómeno es complejo e involucra numerosos procesos celulares que en caso de verse afectados producen DCTN. La complejidad de esta neurulación es debido a que para su formación se requiere la interacción coordinada de múltiples eventos tanto celulares como moleculares, ambos eventos desarrollándose en un ambiente favorable. A pesar de que se ha estudiado mucho sobre los eventos celulares responsables de la neurulación, poco es sabido sobre el control molecular de esta, la interacción de ambos y su relación con el ambiente. (5, 6)

El proceso de neurulación inicia al final de la 2da semana cuando el embrión es un disco bilaminar que consta de las células de epiblasto en la capa superior y las células del hipoblasto en la capa inferior. Durante esta etapa, en el tercio caudal del disco aparece un surco, denominado estría primitiva. La aparición de esta señala el inicio de la gastrulación, el cual es el proceso de formación de un disco trilaminar cuyas capas consisten en: ectodermo, mesodermo y endodermo. En el extremo craneal de la estría se encuentra el nodo primitivo, el cual es una depresión en la que se ubican células importantes para la organización de los ejes embrionarios. Las células que migran cranealmente a través del nodo primitivo en la línea

media forman la placa precordial y la notocorda. Estas estructuras inician el proceso de neurulación al inducir la formación de la placa neural a partir de la capa de células de ectodermo. La placa neural se forma en la parte central de la capa superior. El resto del ectodermo alrededor de la placa neural forma la epidermis. (6)

La inducción de la placa neural se debe a una inhibición de la formación de epidermis por señales que se originan en el nódulo primitivo, y no tanto por una activación del desarrollo neural. La señal por si misma involucra supresión de la proteína morfogenética ósea (*BMP*) y de las vías de señalización de *WNT*. Como resultado de esta señalización, las células destinadas a formar la placa neural se elongan en una dirección apico-basal para formar una región engrosada de ectodermo denominada placoda. La placoda es más gruesa en su extremo craneal y más estrecha en su extremo caudal. (6)

Una vez que la placa está formada, sufre una elongación por medio de extensión convergente, un proceso por el cual las células localizadas lateralmente se mueven medialmente y son intercaladas en la línea media. Movimientos similares ocurren en el mesodermo subyacente mientras el eje completo del cuerpo se alarga. Algunos estudios recientes sugieren que el gen *DSH* (Dishevelled), un miembro de la vía de señalización no canónica de *WNT* es requerido para el proceso de extensión convergente. En conjunto con la extensión convergente, la colocación de las células hijas en la placa neural que se originan de la división celular, también causa alargamiento en una dirección craneocaudal. En este caso, la mitad de los planos de división celular se posicionan para colocar células hijas en el eje longitudinal de la placa. (6)

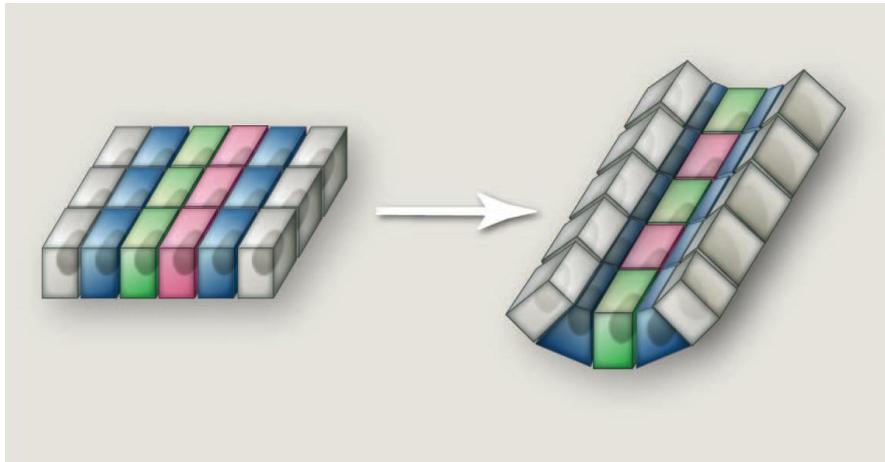


Figura 1. En este esquema se las células verdes y rosas ilustran el mecanismo de extensión convergente. Al intercambiarse entre células vecinas en el eje mediolateral, la hoja de células se elonga en el eje anteroposterior. Las células azules ilustran la constricción apical. Estas células no se mueven solo cambian su forma para que se lleve a cabo el plegamiento del tejido.

Una vez que la placa neural ha sido inducida, sus bordes laterales se elevan formando los pliegues neurales. Estos pliegues se mueven hacia la línea media para fusionarse. Inicialmente la elevación de los pliegues involucra proliferación del mesodermo subyacente y producción de ácido hialurónico por este tejido. Después de que la elevación ha ocurrido, se lleva a cabo la flexión de los pliegues en dos pasos: surcamiento y plegamiento. El surcamiento requiere de la formación de tres puntos de flexión en el tejido neural: un punto de flexión medio (MHP), rodeando la placa precordal y la notocorda y extendiendo la longitud entera del tubo neural; y un par de puntos de flexión laterales (LHPs) localizados a los lados de los pliegues en la región craneal, estos no se forman en la región espinal del tubo neural. El plegamiento ocurre alrededor de estos puntos de flexión, y en la región que involucra MHP resulta una elevación de los pliegues y convergencia de los pliegues laterales. La señalización molecular que induce a MHP es *SHH* (Sonic Hedgehog), que es secretado por la placa precordal y la notocorda, pero no se conoce quien señala los LHPs. (6)

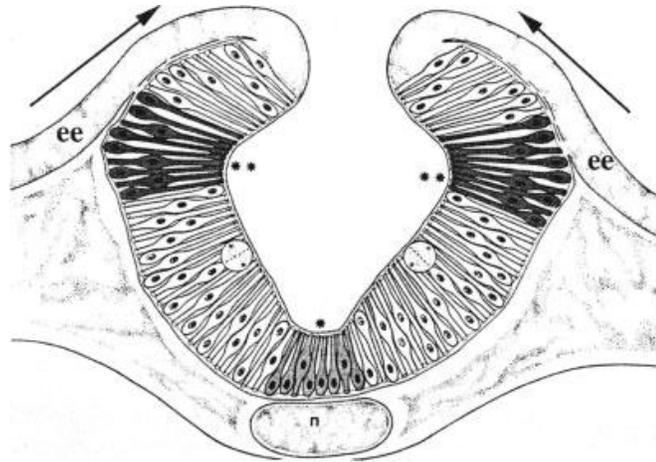


Figura 2. Corte transversal del tubo neural mientras los pliegues neurales se aproximan uno al otro en la línea media. Pliegues medio (*) y laterales (**) ya se han formado para ayudar al proceso de plegamiento. El ectodermo alrededor (ee) crea la fuerza que empuja los pliegues hacia la línea media. Notocorda (n)

La conformación de los puntos de flexión y de los pliegues neurales requieren de microfilamentos, microtubulos y cambios en las tasas mitóticas que juntos crean una constricción apical y una expansión basal de las células neurales. Los microfilamentos que contienen actina y miosina son anclados por proteínas en los ápices de las células de la placa neural. Durante la formación de los puntos de flexión y el plegamiento, estas proteínas se encuentran concentradas en los ápices de las células, y presuntivamente, ayudan con la constricción en esta región. La disrupción de su integridad resulta en DCTN en modelos animales lo que apoya su papel en este proceso. (6)

Otro factor que afecta la conformación celular es la mitosis. Durante la neurulación las células neuroepiteliales se dividen rápidamente con ciclos celulares de 4 a 6 horas de duración. Durante la mitosis, los núcleos en la placa neural viajan la longitud de la célula desde la base al ápice mientras la síntesis de DNA y la división celular ocurren, un proceso denominado migración intercinética nuclear. La división celular ocurre en la superficie luminal donde las figuras mitóticas causan expansión debido a su gran tamaño. Donde se habían formado los puntos de flexión, los ciclos se alargan, así que los núcleos permanecen en la base de la célula por periodos más largos de tiempo, de esta manera ensanchando la base y estrechando el ápice de las células localizadas en esta región. (6)

Adicionalmente a las fuerzas intrínsecas de las mismas células neuroepiteliales, el ectodermo no-neural es un contribuyente mayor a la flexión de los pliegues neurales. Así, este ectodermo se expande medialmente empujando los pliegues más cerca hacia la línea media. La expansión del ectodermo es mediada por el aplanamiento, el intercalamiento y la mitosis orientada de las células. Durante el intercalamiento, las células del ectodermo intercambian células vecinas creando un flujo como un líquido en el plano de este tejido, empujando los pliegues neurales. (6)

Una vez que los pliegues neurales se encuentran en la línea media, llevan a cabo una fusión. Los procesos celulares se extienden de un pliegue al otro y la superficie celular se forma un recubrimiento, consistente en glicoproteínas, que se depositan en la región de la fusión. Este recubrimiento en la superficie actúa como una especie de pegamento que mantiene los pliegues en su lugar mientras se establecen contactos célula-célula más fuertes. (6)

Muchos de estos mismos eventos promueven el cierre de los pliegues neurales en algunas partes de la región espinal. Sin embargo no parecen LPHs, presuntivamente debido al lumen más pequeño que se forma en esta región en comparación con el que se forma en las grandes vesículas cerebrales. En cambio, el cierre de los pliegues espinales asemeja al proceso de cerrar un libro sobre una superficie plana. Los lados se elevan con poca flexión, excepto en MHP, hasta que ambos lados se encuentran paralelos. En este punto las puntas de los pliegues se abultan en dirección una de la otra para fusionarse alrededor de un lumen estrecho. Otra diferencia del cierre craneal es que las células del neuroectodermo hacen un contacto inicial entre pliegues neurales opuestos, mientras que el ectodermo suprayacente inicia el contacto en la región craneal. Además aun tampoco está claro si los microfilamentos tienen un papel importante en el cierre de los pliegues espinales, ya que su disrupción no resulta en DCTN en esta región. (6)

El cierre primario ocurre en un sitio cercano a la unión del romboencefalo con la medula espinal, esto a nivel de la 5ta somita. Entonces, el tubo neural, procede a cerrarse en una forma parecida a un zipper tanto en dirección craneal como en dirección caudal. Después de la iniciación del cierre, las regiones del tubo neural que permanecen abiertas se denominan neuroporo anterior y posterior. Caudalmente el cierre continúa hasta que el neuroporo

posterior se cierra, pero en la región craneal aparece un segundo sitio de cierre a nivel del prosencefalo. A partir de este punto el cierre se lleva a cabo de manera bidireccional, hacia el cierre proveniente del romboencefalo y hacia la región craneal para cerrarse en la región más rostral del prosencefalo. El neuroporo craneal se cierra hacia el día 25, mientras que el neuroporo caudal se cierra hacia el día 28. Una vez que el cierre es iniciado en un sitio, las células del neuroectodermo se reorganizan para formar el techo del tubo neural, mientras que las células suprayacentes epidérmicas forman la capa ectodérmica de la piel. (6)

A todo el proceso descrito anteriormente se le llama neurulación primaria y es responsable de establecer las regiones del cerebro y de la medula espinal hasta el nivel sacro. Desde este nivel hasta la región caudal, la neurulación secundaria forma el resto de la medula espinal. Durante este fenómeno, el tubo neural se forma a partir de células del mesodermo que coalescen y posteriormente se epitelizan. Estas células epiteliales se reorganizan alrededor de un lumen formando la región más caudal del tubo neural la cual se volverá continua con el resto del tubo formado por la neurulación primaria. (6)

Teorías de los múltiples sitios de inicio de fusión en el cierre del tubo neural

Teoría de los 5 sitios de iniciación de la fusión del tubo neural

La teoría de “zipper” estipula que el primer sitio de contacto entre los bordes dorsales de los pliegues neurales es en la región cervical y la fusión progresa craneal y caudalmente hasta que el tubo completo se forma ya no es sostenible.

La primera teoría de múltiples sitios de cierre se originó tras observaciones en embriones de ratones donde se observaron varios sitios de cierre del tubo neural. Van Allen et al. (1994) propuso una modelo de cierre en múltiples sitios en embriones humanos. Su teoría se basó en observación en abortos terapéuticos y nacidos muertos los cuales tenían defectos de fusión en diferentes sitios del eje neural. Según este postulado los DCTN se podrían clasificar según el sitio donde ocurrió el error del cierre. El sitio de cierre 1 ocurre presuntivamente en la unión del romboencefalo y la medula espinal y progresa bidireccionalmente. El sitio de cierre 2 inicia en la unión del prosencefalo y el mesencéfalo y

de igual manera progresa bidireccionalmente. El sitio de cierre 3 inicia en el extremo rostral de la placa neural adyacente al estomodeo y progresa caudalmente hasta encontrarse con el cierre 2. El cierre 4 inicia entre el sitio de cierre 1 y 2 sobre el romboencefalo y completa el cierre de la región craneal del tubo neural. El cierre 5 inicia en el extremo caudal del surco o estría neural y progresa cranealmente para unirse con el sitio de cierre 1 y completar el cierre de la porción espinal del tubo neural. (7,8,9)

Teoría de los 3 sitios de iniciación de la fusión del tubo neural

La teoría de los 5 sitios de cierre no fue apoyada por otros investigadores. Copp et al. (1996), Propusieron un modelo con 3 sitios de cierre, en donde los sitios de cierre 1 y 3 eran similares a los propuestos por Van Allen y el sitio de cierre 2 se situaba en la unión del romboencefalo y el mesencéfalo a diferencia del sitio propuesto por Van Allen que proponía este era en la unión del prosencefalo y el mesencéfalo. Copp las nombro sitios de cierre A, B y C para diferenciarlos de los sitios de cierre 1,2 y 3. Los sitios de cierre 4 y 5 propuestos por Van Allen no fueron observados por Copp. (10 11, 12)

Teoría de los 2 sitios de iniciación de la fusión del tubo neural

Por otro lado O'Rahilly y Muller (2002) observaron solo 2 sitios de iniciación de fusión del tubo neural mediante reconstrucción grafica de disecciones en parafina de embriones humanos. El sitio α localizado en la región del romboencefalo que progresa de manera bidireccional y el sitio β localizado en el extremo rostral del prosencefalo el cual progresa de manera caudal. También encontraron que existían de manera independiente y simultánea algunos sitios accesorios de cierre, pero estos eran muy inconsistentes en su incidencia y no seguían un patrón específico. (13)

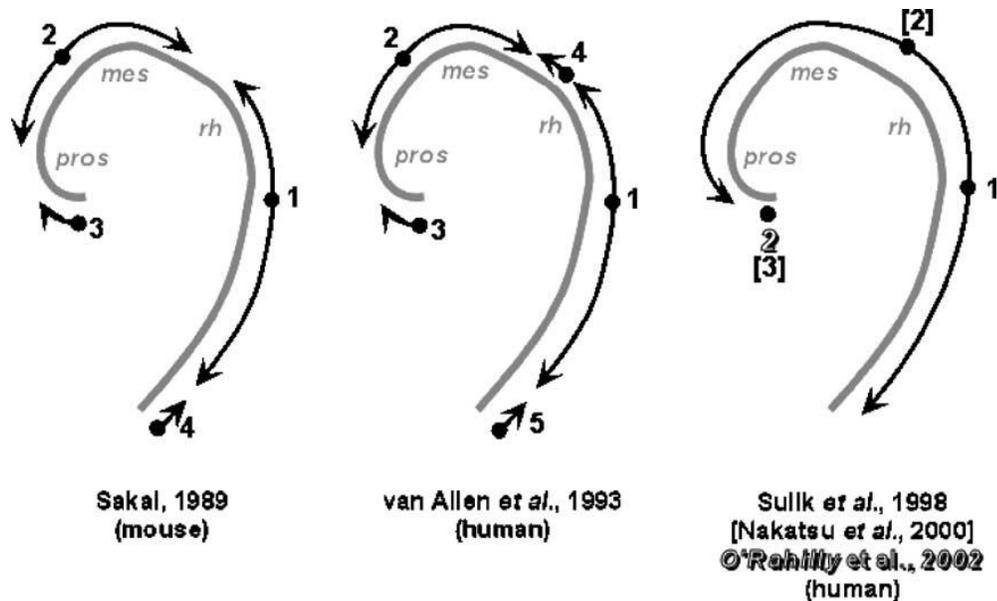


Figura 3. Mecanismos propuestos de cierre de tubo neural en humanos y ratones. Los números representan el orden y el número de sitios de cierre del tubo neural.

Las diferencias reportadas en el número de sitios iniciales de fusión pueden ser reflejo del hecho de que el cierre del tubo neural:

- a) Es un proceso rápido.
- b) Es un proceso más complejo de lo que hemos podido conocer.
- c) El número de embriones en estados de neurulación disponibles es inadecuado.
- d) Es necesario estudiar más embriones.
- e) Debido a que los embriones con disrafias severas mueren *in útero*, no es posible ver todas las combinaciones teóricas de las malformaciones no contiguas del SNC. (13)

EPIDEMIOLOGIA

Los DCTN son la segunda malformación congénita más frecuente después de las cardiopatías congénitas. La prevalencia de los DCTN varía de manera geográfica, étnica y temporal. Por ejemplo en México la prevalencia de DCTN es de 1 en 300 RNV y EUA la prevalencia de DCTN es de 1 en cada 1000 a 2000RNV. Un estudio realizado en diferentes

grupos étnicos en el estado de California mostro que la prevalencia de DCTN en hispanos es alta (1.12/1,000), baja en negros y asiáticos (0.75/1,000) y media en caucásicos no hispanos (0.96/1,000) [Feuchtbaum et al., 1999]. Otros estudios realizados en mexicanos residentes de EUA reporta que la incidencia de DCTN es mayor en hijos de mujeres mexicanas nacidas en México que en mujeres mexicanas nacidas en EUA. Estas observaciones sugieren que el ambiente contribuye en gran medida a la variación de la prevalencia de DCTN entre estos grupos de comparación [Shaw et al., 1997; Hendricks et al., 1999]. Aún no ha podido establecerse a que se deben las diferencias entre las prevalencias de los DCTN entre poblaciones y que contribución tiene los factores genéticos y ambientales entre razas y grupos étnicos. (1, 14, 15, 16, 17)

Los encefalocelos son menos comunes que otros defectos congénitos del tubo neural. Su prevalencia se ha estimado alrededor de entre 0.8 a 5 casos por cada 10,000 recién nacidos. Un reporte del programa de defectos congénitos de Atlanta identifico 115 casos en 701,458 recién nacidos vivos entre 1979 y 1998 con una prevalencia de 1.64 por cada 10,000 RNV. (18)

En el norte de América y Europa el sitio más frecuente de presentación es en la región occipital donde alrededor del 85% se presentan en esta localización. Con rangos de incidencia de entre 1 en 3,000 RNV a 1 en 10,000 RNV. Por otro lado en la región sudeste de Asia, Rusia y África central, los encefalocelos de presentación anterior son más frecuentes con una incidencia de 1 en 3,500 RNV a 1 en 5,000 RNV. La incidencia de los encefalocelos secundarios no se ha estudiado. (19)

La prevalencia de DCTN al nacimiento está influenciada por la existencia de diagnóstico prenatal y terminación electiva del embarazo. La terminación del embarazo exhibe una variación temporal y regional entre los diferentes DCTN, esta variación generalmente es mayor para anencefalia que para otros DCTN. Esto dificulta los estudios para monitorizar las tendencias de la prevalencia de DCTN y para detectar factores de riesgo. Además los patrones geográficos aceptados para los DCTN pueden ser atribuidos a la variabilidad en los estudios validados que se utilizan para describir estos patrones. Otros problemas para evaluar la epidemiología de los DCTN son la falta de una nomenclatura estandarizada, la falta de una

correcta clasificación y la definición del denominador. [Borman, Cryer, 1990; Velie, Shaw, 1996] (20,21)

Aproximadamente el 7 al 10% de los DCTN corresponden a encefaloceles. La mayor parte de ellos se presenta en la línea media y dependiendo de su localización se pueden clasificar en occipitales, parietales, frontales, nasales y nasofaríngeos cada uno con una frecuencia de 74%, 13%, 6.5%, 5% y 1.5% respectivamente. Se ha observado una mayor prevalencia de encefalocele en mujeres que en hombres, en productos de madres jóvenes, gestaciones múltiples, productos con bajo peso y pretermino (1)

Epidemiológicamente presentan características que los hacen diferentes de DCTN como espina bífida y anencefalia, como por ejemplo que se presentan con mayor frecuencia en asociación con otras malformaciones y ocurren más frecuentemente como parte de algún síndrome. (15)

Algunos autores proponen que el encefalocele no se trata de un DCTN por sus características epidemiológicas, las diferencias en su patología y localización que hacen de su comportamiento muy distinto de los demás DCTN. Sin embargo otros autores defienden la teoría de que es un DCTN ya que se ha observado que los casos de encefalocele y otros DTN comparten más características similares, como las sociodemográficas, étnicas y epidemiológicas, que diferencias además de que también la prevalencia ha disminuido en una proporción similar a espina bífida y anencefalia desde que se inició la fortificación de las harinas con ácido fólico por lo que toman estos datos como una prueba que refuerza que se trata de un DCTN. (22)

En los años noventa en EUA, Canadá y Australia cuando se implementó la fortificación de las harinas con ácido fólico se observó una disminución en la ocurrencia de encefalocele. Después de la fortificación disminuyó un 40% en EUA, un 31% en Canadá y un 34% en Australia. (23)

El riesgo de una mujer de tener un producto con DCTN disminuye significativamente con la suplementación de ácido fólico. [MRC, 1991; Czeizel and Dudas, 1992] Sin embargo las

campañas de salud pública que promueven el consumo diario de multivitamínicos con ácido fólico no han tenido un impacto tan apreciable en la prevalencia de DCTN en comparación con los países en donde se han impuesto programas de fortificación de los alimentos con ácido fólico, en donde se ha observado una reducción de entre el 20% al 50% en la prevalencia de DCTN. En EUA disminuyó 19%, en Canadá disminuyó el 50% y en Chile disminuyó un 31%. [Honein et al., 2001; Erickson, 2002; Persad et al., 2002; Rayet al., 2002; Castilla et al., 2003; DeWalset al., 2003; Mersereau et al., 2004] (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32)

MODO DE HERENCIA

El 70% de los DCTN son de origen multifactorial, del 2-16% se acompañan de una alteración citogenética, 2-5% son debidos a teratógenos y el resto son parte de algún síndrome genético. (1, 14, 15)

En cuanto a los encefaloceles aislados no se ha encontrado que sean familiares. Una excepción es el síndrome de encefalocele familiar autosómico dominante con penetrancia incompleta que se ha reportado en individuos Vietnamitas. En esta enfermedad la mayoría de los afectados presentaron un desarrollo normal así como exámenes neurológicos normales exceptuando la presencia de protrusiones occipitales cubiertas de piel. No se encontró evidencia de algún otro síndrome genético en ningún afectado de la familia (33)

Los encefaloceles pueden ser parte de otros síndromes genéticos o cromosomopatías. La mayoría de los síndromes genéticos que se acompañan de encefalocele tienen una forma de herencia autosómica dominante, siendo el ejemplo más frecuente el síndrome de Meckel-Gruber donde además de encefalocele también podemos encontrar microcefalia, microftalmia, riñones poliquísticos, genitales ambiguos, polidactilia y labio y paladar hendido (34)

ENCEFALOCELES NO MULTIFACTORIALES

En un estudio donde se revisaron 55,000 RN, 77 de estos presentaron DCTN aislados y entre el 2 al 16% de ellos presentaron alteraciones citogenéticas entre ellas trisomía 18,

69,XXX, 69,XXY, translocación robertsoniana (13;14) y una inversión del brazo largo del X [Harmon, et al., 1995]. (35)

Así también en muchos otros estudios se han reportado alteraciones citogenéticas entre las que se incluyen trisomías de los cromosomas 2, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 20 y 21, duplicaciones 1q32-qter, 2p23-2pter, 3p21.3-p26, 3q21-qter, 6q21-qter, 7p, 8q22-qter, 8q24-qter, 9q13-qter en mosaico, 11p, 11q, 11q21-qter, 13pter-q14, 16p, 20pter-p12, tetrasomias y así como deleciones 1q32q42, 1q42-qter, 2q24.3, 2q35-36, 3p26, 3q27-3qter, 4pter-p16, 5p15-pter, 6p, 6q25.3, 7q22.1-22.3, 7q32-qter, 7q36, 13q33-34, 18p, 18qter, 22q11, Xpter-p22.2. (35)

GENES IMPLICADOS

En contraste con otros defectos abiertos del tubo neural los encefaloceles occipitales frecuentemente son sindromicos y más frecuentemente parte del síndrome de Meckel-Gruber. Se han identificado varios genes que pueden causar esta malformación los principales genes implicados en el desarrollo de DTN son los genes implicados en la vía de los folatos. El gen más estudiado en esta vía y para el cual se tiene mayor evidencia de su implicación en DTN es el gen *MTHFR* en particular la variante c.677C>T. Otros genes candidato que se han asociado exclusivamente con el desarrollo de encefalocele son: *MKS1*, *TMEM216*, *TMEM67*, *RPGRIP1L* y *CEP290*. En particular la proteína MKS tiene un papel importante en la función y estructura de los cilios de la superficie celular los cuales están anclados al centrosoma y llevan a cabo un ciclo de ensamblaje y desensamblaje mientras la célula prolifera. Los cilios primarios son esenciales para varias vías de señalización como la vía de SHH. El cómo es que los encefaloceles resultan de desórdenes en los cilios aún no está totalmente establecido. (36)

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNOSTICO

Los datos clínicos que pueden presentar los encefalocelos dependen de la localización y la gravedad del defecto:

- Sincipitales: pueden estar ocultos o manifestarse con una deformidad craneofacial marcada como hipertelorismo, telecanto, distopia orbital o micro o anoftalmia unilateral.
- Basales: también pueden estar ocultos o pueden presentarse como una malformación de la región medio facial. Los pacientes afectados pueden presentar una masa nasal o epifaringea, dificultad para respirar, infecciones recurrentes de vías aéreas superiores, descargas nasales, meningitis recurrentes o derrame de líquido cefalorraquídeo.
- Occipitales, temporales y parietales: estos tipos se pueden diagnosticar de manera prenatal por el ultrasonido o al momento del nacimiento ya que generalmente el defecto es muy evidente. Aquellos que presentan un mayor tamaño se asocian con déficit neuronal, pobre succión con dificultad para alimentarse, espasticidad, ceguera, convulsiones y retraso en el desarrollo. Si se desarrolla hidrocefalia el daño neuronal es progresivo. (12*)

Mediante los estudios de ultrasonido es posible detectar en algunos casos los encefalocelos de manera prenatal, observándose como defectos en el cráneo que de contenido quístico o solido con un patrón giral que se encuentra contiguo al cerebro. Mediante el USG prenatal es posible detectar hasta el 80% de los encefalocelos. De detectarse alguna anomalía debe realizarse el tamizaje prenatal ya que este muestra elevación de la AFP en suero materno en los casos de DCTN aumentando la sensibilidad del estudio.(21*)

En aquellos casos en que la malformación no sea evidente y se sospeche de alguna malformación interna como en los encefalocelos basales y sincipitales, es necesaria la realización de estudios de neuroimagen para evaluar los componentes de la malformación y determinar las estructuras cerebrales y vasculares involucradas. La TAC es útil para evaluar la extensión del defecto craneal mientras que las IRM son efectivas para determinar la extensión de la herniación neural y es por eso muy útil en los encefalocelos basales. Además si existe hidrocefalia es posible detectarla con estas técnicas.

El diagnóstico diferencial debe de hacerse con otras lesiones que simulen encefalocele como pueden ser quistes congénitos, neoplasias, malformaciones vasculares y lesiones inflamatorias.

CONTENIDO DEL SACO

El tejido neuronal que protruye por un encefalocele puede ser muy variable desde tejido cerebral normal hasta tejido fibrotico atrófico no funcional. En los encefalocelos frontales la mayor parte del tejido herniado es tejido gliotico no funcional, mientras que en los encefalocelos occipitales puede haber varios tejidos. Se analizó una serie de encefalocelos occipitales y se encontró que el 32% contenían tejido cerebral, 21% tejido cerebral y cerebelar, 5% tenían tejido cerebelar y 37% presentaron nódulos gliales o tejido neuronal displasico. (14*,15*,16*)

ANOMALÍAS ASOCIADAS

La mayoría de los recién nacidos afectados con encefalocelos presentan alguna malformación asociada que pueden ser parte o no de algún síndrome reconocido. En un estudio realizado en Atlanta en una serie de pacientes con encefalocele aislado, se encontró al menos un defecto congénito mayor en 17 de 83 (alrededor del 20%) recién nacidos afectados con encefalocele. Esta cifra aumenta si se toman en cuenta anomalidades cromosómicas, secuencias, bandas amnióticas y otros síndromes. (11*, 17*,18*)

Es frecuente que los encefalocelos estén acompañados de otras malformaciones del sistema nerviosos central que pueden incluir deformidades del tectum, agenesia completa o parcial del cuerpo caloso y mielomeningocele. En particular los afectados con encefalocele occipital pueden presentar hidrocefalia en 30-50%, anomalidades del cuerpo caloso en 18% y disgenesia cerebral en 13%. (19*, 20*)

TRATAMIENTO

El tratamiento adecuado para el encefalocele es el quirúrgico, a menos que, el encefalocele sea masivo, exista microcefalia grave o estén presentes otras anomalías letales. El procedimiento básicamente consiste en remover el saco herniado y cerrar el defecto. La decisión de la mejor técnica quirúrgica es en base a la localización anatómica del encefalocele.

En los pacientes con encefalocele basal o derrame de líquido cefalorraquídeo, el cierre temprano es importante para reducir el riesgo a infecciones. Si el paciente presenta hidrocefalia generalmente se coloca un drenaje ventrículo-peritoneal antes de realizar la cirugía para evitar derrame postoperatorio de líquido cefalorraquídeo. Este tipo de encefaloceles debe repararse con mucho cuidado ya que el saco puede contener estructuras como el tercer ventrículo, hipotálamo, glándula pituitaria y vía óptica (22*)

En cuanto a los encefaloceles sincipitales, el tratamiento quirúrgico puede ser electivo a menos que exista derrame de LCR y de preferencia debe realizarse durante la niñez para evitar que el encefalocele crezca durante el crecimiento y afecte estructuras craneofaciales.

El tratamiento quirúrgico en los pacientes con encefalocele occipital depende del tipo de tejido que se encuentre herniado, el cual es evaluado transoperatoriamente. Si la masa herniada consiste de tejido gliótico o atrófico, este es retirado. Si la masa contiene tejido cerebral normal, debe hacerse todo lo posible por preservarlo. Se han descrito varias técnicas entre las que se incluyen craneoplastias de expansión, reducción del volumen ventricular o la creación de un espacio infratentorial. Todas ellas buscando formar un espacio donde poder colocar el tejido herniado. (12*,22*, 23*, 24*, 25*)

PRONOSTICO

En los encefaloceles sincipitales, la cirugía generalmente se realiza sin complicaciones ni mortalidad intraoperatoria. La mayoría tienen inteligencia normal y tienen una buena recuperación tras la reparación. (12*)

El pronóstico en los encefaloceles occipitales depende en la extensión del tejido herniado, la presencia de hidrocefalia, infecciones y la presencia de malformaciones asociadas y hasta un 83% de los afectados presenta algún grado de discapacidad física y/o mental. Los afectados con una herniación pequeña y con anomalías menores el 53% fue normal, el 28% presento inteligencia normal y discapacidad física y el 19% presento algún grado de retraso mental. La tasa de mortalidad es de alrededor del 29%. (26*,27*)

FACTORES DE RIESGO

Se han investigado posibles factores asociados a DCTN llegando a distintas conclusiones. Dentro de los factores para los cuales se ha encontrado no tienen ninguna asociación significativa se encuentran la edad paterna y materna, infecciones maternas periconcepcionales, número de embarazos previos, uso de drogas recreativas, consumo de cafeína, alcoholismo y tabaquismo. Se ha intentado medir también la asociación con la hipertermia y uso de tinas con agua caliente durante el embarazo, sin embargo debido a las complicaciones que existen en su medición durante el embarazo y a los resultados inconsistentes en diversos estudios, su asociación aun es controvertida. Los factores de riesgo que definitivamente si se han asociado a DCTN son consumo de folatos, diabetes materna, obesidad materna y uso materno de anticonvulsivantes en especial ácido valproico y carbamazepina los cuales son responsables hasta del 1-2% de los encefaloceles. [Koren, 1999] (24, 50)

Algunos estudios indican que, en combinación, los factores de riesgo conocidos solo dan cuenta de una minoría de los casos, ya que cerca del 70% de los DCTN se deben a factores que aún son desconocidos. Basados en la gran heredabilidad de los DCTN y el gran riesgo de recurrencia en hermanos de individuos afectados, es muy probable que una proporción substancial de los DCTN se deba a factores genéticos. Sin embargo hasta ahora no se han encontrado en humanos algún gen mayor causante de DCTN.

METODOLOGIA

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- ¿Existe alguna variable asociada a la ocurrencia de encefalocele y cuáles son?
- ¿Existe una mayor frecuencia en la ocurrencia de encefalocele en productos de madres que tomaron algún fármaco durante el primer trimestre?
- ¿Los productos prematuros tendrán una mayor incidencia de encefalocele?
- ¿Qué factores maternos se asocian más a la ocurrencia de encefalocele?

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores de riesgo asociados con la ocurrencia de encefalocele aislado en una muestra de recién nacidos vivos de la población mexicana

Objetivos específicos:

1. Determinar la prevalencia de encefalocele en el tiempo y su relación en el tiempo con los periodos de inicio de medidas de prevención de DCTN.
2. Identificar posibles factores de riesgo de encefalocele como distribución por sexos, región, altitud, paridad, exposición a factores físicos, químicos y biológicos, ocupación de los padres, semanas de gestación y somatometría.

MATERIAL Y METODOS

Se realizara un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, analítico y de casos y controles. Se obtendrán los datos de la base de datos del RYVEMCE el número de todos los recién nacidos vivos o muertos con malformaciones congénitas aislados o múltiples, así como sus controles pareados durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 1979 a diciembre de 2012. Se obtendrán los datos de la ficha del RYVEMCE la cual contiene la información de los antecedentes familiares, antecedentes perinatales, sociodemográficos, de exposición de la madre, gineco-obstétricos de la madre, de enfermedades maternas, antecedentes genéticos, antecedentes étnicos, entre otros. Esta información es obtenida por un médico pediatra, neonatólogo o genetista durante las primeras 72 horas de nacimiento. En este registro participaron 18 hospitales y se registraron todos los recién nacidos durante el periodo de tiempo especificado. (Ver anexo 1)

- **Criterios de inclusión:** Todos los recién nacidos vivos y muertos con encefalocele aislado o múltiple.
- **Criterios de exclusión:** Los recién nacidos muertos o vivos con encefalocele que esté asociadas a alguna secuencia o síndrome ya descrito, como cromosomopatías y mutaciones específicas.

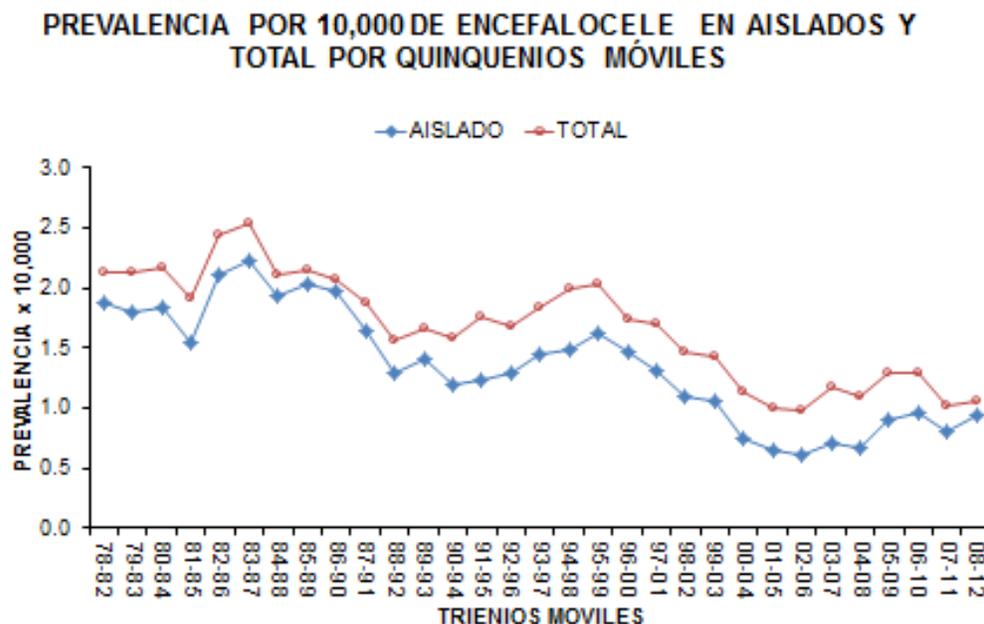
Análisis Estadístico

La muestra estudiada se caracterizó con el empleo de estadística descriptiva. En el caso de las variables cualitativas, se estimaron las razones de momios (RM) para las diferentes comparaciones entre casos y controles, empleando la prueba de χ^2 o exacta de Fisher. Para variables numéricas continuas, el análisis de diferencia de medias se realizó mediante la prueba t de Student para muestras pareadas. En todos los casos se utilizó un valor de significancia estadística menor al 5%.

VARIABLES A ANALIZAR:

Nombre	Definición	Unidad de medida	Tipo
Edad materna Edad paterna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la madre y/o el padre hasta el nacimiento de niño	Años cumplidos	Numérica
Diabetes Materna	Antecedente de diagnóstico de DM 1, DM 2, DM MODY, o DM Gestacional	SI/NO	Dicotómica
Peso	Peso al nacimiento del RN malformado o control	Kilogramos	Numérica
Talla	Talla al nacimiento del RN malformado o control	Centímetros	Numérica
Perímetro cefálico	Circunferencia cefálica al nacimiento del RN malformado o control	Centímetros	Numérica
Tipo de parto	Mecanismo por el cual se llevó a cabo la expulsión del feto	Espontáneo, fórceps, cesárea u otras	Cualitativa
Enfermedad aguda	Si la madre del malformado o control presentó alguna enfermedad aguda durante el 1° trimestre	Ninguna, infección respiratoria aguda, infección de vías urinarias, otras	Nominal
Enfermedad crónica	Si la madre del malformado o control presentó alguna enfermedad crónica durante el 1° trimestre	Ninguna, diabetes, hipertensión, epilepsia, otras	Nominal
Factores químicos	Si la madre del malformado o control utilizó en el 1° trimestre algún medicamento	Antibióticos, analgésicos, antihipertensivos, otros	Nominal
Altitud	Si la madre del malformado o control tiene su domicilio en una zona <1500 m o >1500 m sobre el nivel del mar	<1500 m o >1500 m	Dicotómica
Escolaridad materna Escolaridad paterna	Nivel máximo de estudios terminado por la madre y por el padre	Analfabeta, lee, primaria, secundaria, etc.	Nominal
Ocupación materna Ocupación paterna	Actividades a las que se dedican la madre y el padre	Obrero, maestro, comerciante, profesionalista, etc	Nominal

RESULTADOS:



En esta grafica se representa la prevalencia por 10,000 nacidos vivos de encefalocele aislado y total (aislados, múltiples y sindrómicos) por quinquenios móviles en una muestra de la población mexicana, observando un decreciente de la prevalencia durante el tiempo de estudio, siendo esta disminución más marcada a partir de quinquenio 95-99. (Ver anexo 2)

PREVALENCIA POR 10,000 DE ENCEFALOCELE AISLADO Y TOTAL POR QUINQUENIO EN RECIEN NACIDOS VIVOS											
QUINQU	NACIMIENTOS	AISLADOS		TOTAL		AISLADO			TOTAL		
		n	Px10,000	n	Px10,000	RM	IC95%	p	RM	IC95%	p
78-82	154617	29	1.88	33	2.13	0.84	0.50-1.42	0.590	0.84	0.52-1.36	0.538
83-87	157782	35	2.22	40	2.54						
88-92	248933	32	1.29	39	1.57	1.72	1.04-2.86	0.032	1.62	1.02-2.57	0.041
93-97	256086	37	1.44	47	1.84	1.53	0.94-2.50	0.087	1.38	0.89-2.15	0.162
98-02	137070	15	1.09	20	1.46	2.02	1.07-3.88	0.028	1.74	0.99-3.08	0.056
03-07	127345	9	0.71	15	1.18	3.14	1.45-7.01	0.002	2.15	1.15-4.07	0.014
08-12	85452	8	0.94	9	1.05	2.37	1.05-5.53	0.035	2.41	1.12-5.32	0.021

Tabla de prevalencia de encefalocele aislado y total por quinquenio donde es visible que ha habido una ligera disminución en la prevalencia de manera progresiva. Se comparó la prevalencia por cada uno de los quinquenios tomando como referencia el quinquenio 83-87 observando diferencias significativas en los quinquenios 83-87 vs 88-92, 83-87 vs 03-07 y 83-87 vs 08-12.

PREVALENCIA POR 10,000 DE ENCEFALOCELE POR SEXO EN RECIEN NACIDOS VIVOS 1978-2012							
	NACIMIENTOS	ENCEFALOCELE AISLADO		IC95%	TOTAL		IC95%
		n	Px10,000		n	Px10,000	
MASCULINO	596880	72	1.21	0.94-1.52	91	1.52	1.23-1.87
FEMENINO	570211	93	1.63	1.32-2.00	110	1.93	1.59-2.33
INTERSEXO	194	0	0.00	-	2	103.09	12.51-367.43
Total	1167285	165	1.41	1.21-1.65	203	1.74	1.50-2.00

Tabla de prevalencia de encefalocele por sexo en donde podemos observar que existe una mayor prevalencia de encefalocele en el sexo femenino. Esto es consistente con lo reportado en la literatura. Razón de sexos 1:1.3.

FRECUENCIA DE LOCALIZACION DE ENCEFALOCELE AISLADO		
LOCALIZACION	ENCEFALOCELE AISLADO	
	n	%
N.E.	28	16.97
OCCIPITAL	113	68.48
OCCIPITO-CERVICAL	5	3.03
PARIETO-OCCIPITAL	5	3.03
FRONTAL N.E.	5	3.03
FRONTO-NASAL	3	1.82
FRONTAL SUPERIOR	1	0.61
PARIETAL	3	1.82
OTROS	2	1.21
TOTAL	165	100.00

En esta tabla se observa una mayor frecuencia de encefalocele en región occipital (74.5%), este es un hallazgo que ha sido reportado en la literatura.

FRECUENCIA DE LOCALIZACION POR SEXO EN ENCEFALOCELE AISLADO						
LOCALIZACION	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
N.E.	12	16.67	16	17.20	28	16.97
OCCIPITAL	48	66.67	65	69.89	113	68.48
OCCIPITO-CERVICAL	4	5.56	1	1.08	5	3.03
PARIETO-OCCIPITAL	1	1.39	4	4.30	5	3.03
FRONTAL N.E.	1	1.39	4	4.30	5	3.03
FRONTO-NASAL	0	0.00	3	3.23	3	1.82
FRONTAL SUPERIOR	1	1.39	0	0.00	1	0.61
PARIETAL	3	4.17	0	0.00	3	1.82
OTROS	2	2.78	0	0.00	2	1.21
TOTAL	72	100.00	93	100.00	165	100.00

Tabla de frecuencia de encefalocele por localización y sexo donde se observa que para ambos sexos la localización más frecuente es la occipital, seguida de la región parietal en hombres y la región frontal y nasal en las mujeres

MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR DE PESO, TALLA Y PC DE ENCEFALOCELE AISLADA Y CONTROLES POR SEMANAS DE GESTACION AL NACIMIENTO								
PARTO		ENCEFALOCELE AISLADO			CONTROL AISLADO			Prueba de T
		n	Media	DE	n	Media	DE	
N.E.	PESO	32	2771.88	932.65	24	3150.00	554.82	0.064
	TALLA	32	47.69	5.86	23	50.26	2.47	0.031
	PCEF	29	32.31	5.90	22	34.32	1.84	0.093
PRETERMINO	PESO	24	2216.67	693.87	16	2681.25	484.73	0.026
	TALLA	21	44.95	3.96	16	48.94	2.95	0.002
	PCEF	18	30.67	3.71	15	33.80	2.24	0.006
TERMINO	PESO	106	3053.77	559.11	123	3133.33	462.47	0.240
	TALLA	103	48.49	4.10	121	50.44	2.70	<0.0001
	PCEF	84	33.43	4.99	120	34.53	2.07	0.058

En esta tabla podemos observar que independientemente del tipo de parto las mediciones de los casos son menores en comparación con las mediciones de los controles. Se aplicó la prueba de T para muestras independientes comparando peso, talla y perímetro cefálico; casos vs controles. Mostrando diferencias estadísticas significativas en el grupo de parto pretermino en las 3 mediciones. En el parto a término solo se mostró diferencia estadística significativa para la talla.

Prueba de muestras independientes

			Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
			F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
										Inferior	Superior
CASOCONTROL											
ENCEFALOCELE AISLADO	PERO	Se han asumido varianzas iguales	1.659	.200	-6.323	128	.000	-837.107	132.381	-1099.0	-575.169
		No se han asumido varianzas iguales			-5.519					30.117	.000
	TALLA	Se han asumido varianzas iguales	.106	.745	-3.622	122	.000	-3.533	.975	-5.464	-1.602
		No se han asumido varianzas iguales			-3.708					29.427	.001
	PCEF	Se han asumido varianzas iguales	.420	.518	-2.218	100	.029	-2.7619	1.245	-5.232	-.291
		No se han asumido varianzas iguales			-2.682					31.740	.012
CONTROL	PERO	Se han asumido varianzas iguales	.005	.945	-3.659	137	.000	-452.083	123.569	-696.433	-207.734
		No se han asumido varianzas iguales			-3.528					18.730	.002
	TALLA	Se han asumido varianzas iguales	.052	.820	-2.070	135	.040	-1.501	.725	-2.934	-.067
		No se han asumido varianzas iguales			-1.928					18.455	.069
	PCEF	Se han asumido varianzas iguales	.055	.815	-1.280	133	.203	-.7333	.573	-1.867	.400
		No se han asumido varianzas iguales			-1.204					17.131	.245

METRORRAGIA				
	ENCEFALOCELE		CONTROL	
	n	%	n	%
N.E.	3	1.85	2	1.24
SI	10	6.17	4	2.48
NO	149	91.98	155	96.27
TOTAL	162	100.00	161	100.00

La frecuencia de metrorragia entre los dos grupos es muy similar.

	TIPO DE PARTO	
	AISLADO	CONTROL
N.E.	1	2
ESPONTANEO	78	109
FORCEPS	2	6
CESAREA	84	48
TOTAL	165	165

Tabla de encefalocele aislada por tipo de parto en donde se observa que existen un mayor número de cesáreas en los casos que en los controles. Esto pudiera ser debido a las decisiones en la resolución del parto secundario a la malformación.

GRUPO DE EDAD MATERNA DE ENCEFALOCELE AISLADO Y CONTROLES				
	AISLADO		CONTROL AISLADO	
EDAD MATERNA	n	%	n	%
<19	43	26.06	42	25.45
20-24	50	30.30	52	31.52
25-29	36	21.82	40	24.24
30-34	21	12.73	17	10.30
35-39	12	7.27	13	7.88
40-44	3	1.82	0	0.00
45+	0	0.00	1	0.61
Total	165	100.00	165	100.00

La frecuencia de edad materna para ambos grupos es muy similar.

GRUPO DE EDAD PATERNA DE ENCEFALOCELE AISLADO Y CONTROLES				
EDAD PATERNA	AISLADO		CONTROL AISLADO	
	n	%	n	%
<19	12	7.41	15	9.26
20-24	44	27.16	52	32.10
25-29	36	22.22	45	27.78
30-34	30	18.52	22	13.58
35-39	25	15.43	16	9.88
40-44	6	3.70	9	5.56
45+	9	5.56	3	1.85
Total	162	100.00	162	100.00

De acuerdo a los grupos de edad paterna se observa una mayor frecuencia en los quinquenios 30-34, 35-39 y ≥ 45 de los casos comparado con los controles

GRUPO DE EDAD pATERNA DE ENCEFALOCELE AISLADO Y CONTROLES						
EDAD PATERNA	AISLADO		CONTROL AISLADO		CONTROLES RYVEMCE	
	n	%	n	%	n	%
<19	12	7.41	15	9.26	1908	9.16
20-24	44	27.16	52	32.10	6501	31.21
25-29	36	22.22	45	27.78	5669	27.21
30-34	30	18.52	22	13.58	3515	16.87
35-39	25	15.43	16	9.88	1869	8.97
40-44	6	3.70	9	5.56	862	4.14
45+	9	5.56	3	1.85	508	2.44
Total	162	100.00	162	100.00	20832	100.00

PRUEBA DE T	AISLADO			CONTROL			Diferencia de medias	Sig.
	N	Media	DE	N	Media	DE		
	EDAD MATERNA	165	24.53	6.32	165	24.21		
EDAD PATERNA	162	29.01	7.77	162	27.30	7.13	1.70	0.041

Se aplicó la prueba de t de Student para edad materna y paterna comparando casos contra controles mostrando diferencia significativa en edad paterna. Media 29.01 vs 27.30 (p=.041). Siendo la edad paterna mayor en los casos.

ENFERMEDADES AGUDAS POR GRUPO DE ESTUDIO				
ENFERMEDADES AGUDAS	ENCEFALOCELE		CONTROL	
	n	%	n	%
N.E.	1	0.65	2	1.37
NINGUNA	106	69.28	124	84.93
INFLUENZA O GRIPE	16	10.46	5	3.42
PAROTIDITIS	1	0.65	0	0.00
VAGINITIS	3	1.96	6	4.11
IVU	11	7.19	1	0.68
OTRA O MAS DE UNA	15	9.80	8	5.48
TOTAL	153	100.00	146	100.00

Tabla de enfermedades agudas donde se observa que existe una mayor incidencia de IVU y de influenza o gripe entre los casos y controles. Esta diferencia es significativa para ambas patologías, sin embargo no pueden considerarse como factores de riesgo.

ENFERMEDADES CRONICAS POR GRUPO DE ESTUDIO				
ENFERMEDADES CRONICAS	ENCEFALOCELE		CONTROL	
	n	%	n	%
N.E.	1	0.61	2	1.24
NINGUNA	156	95.71	158	98.14
ASMA	0	0.00	1	0.62
DIABETES	5	3.07	0	0.00
INSUFICIENCIA CARDIACA	1	0.61	0	0.00
TOTAL	163	100.00	161	100.00

Tabla de enfermedades crónicas donde se observa que existe una mayor frecuencia de diabetes mellitus 2 entre los casos de encefalocele comparados con los controles.

FACTORES FISICOS POR GRUPO DE ESTUDIO				
FACTORES FISICOS	ENCEFALOCELE		CONTROL	
	n	%	n	%
N.E.	2	1.27	2	1.25
NINGUNO	153	96.84	157	98.13
TRAUMATISMO SEVERO	0	0.00	1	0.63
RX	3	1.90		0.00
TOTAL	158	100.00	160	100.00

Tabla de factores físicos donde no se observa ninguna diferencia significativa entre los dos grupos.

FACTORES QUIMICOS POR GRUPO DE ESTUDIO				
FACTORES QUIMICOS	ENCEFALOCELE		CONTROL	
	n	%	n	
N.E.	8	5.67	6	3.97
NINGUNO	94	66.67	111	73.51
ANTIBIOTICO	14	9.93	3	1.99
ANTIHEMATICOS-ANTIESPASMO	2	1.42	3	1.99
ANALGESICOS	4	2.84	3	1.99
HORMONAS	3	2.13	1	0.66
TOXOIDE TETANICO	7	4.96	5	3.31
VITAMINAS	6	4.26	19	12.58
INSULINA	3	2.13	0	0.00
TOTAL	141	100.00	151	100.00

Tabla de factores químicos donde se observa una mayor exposición a antibióticos en el grupo de encefalocele. El uso mayor de antibióticos en el grupo de encefalocele pudiera explicarse al mayor número de infecciones en ese mismo grupo. Por otra parte la ingesta de vitaminas durante el embarazo fue mayor en los controles que en los casos, esta variable se comporta como un factor protector.

PARENTES CON DCTN					
PARENTESCO	ENCEFALOCELE	EB	ANENCEFALIA	HIDROCEFALIA	TOTAL
HERMANO NACIMIENTO ANTERIOR	1	1	1	1	4
HERMANA NACIMIENTO ANTERIOR	0	0	0	1	1
MADRE	1	0	0	0	1
TIA VIA MATERNA	1	0	0	0	1
TIA ABUELA VIA MATERNA	0	1	0	0	1
TOTAL	3	2	1	2	8

La presencia de familiares de primer grado con defectos de cierre de tubo neural es de 3.6% (6/165). De acuerdo a la literatura la recurrencia en familiares de primer grado es de alrededor del 3%.

PREVALENCIA DE ENCEFALOCELE POR ALTITUD			
	NACIMIENTO	ENCEFALOCELE AISLADO	Px10.000
<1000	110610	28	2.53
1000-2000	518740	67	1.29
>2000	537935	70	1.30
TOTAL	1167285	165	1.41

La prevalencia de encefalocele aislado en una altitud menor a 1000 metros sobre el nivel del mar en comparación con el grupo de 1000 a 2000 metros y el de mas de 2000 metros sobre el nivel del mar. Al comparar los grupos por medio de chi2 se observa que el grupo de menos de 1000 metros presenta un riesgo aumentado y los grupos de mayor altitud se comportan como factores protectores. (Odds Ratio = 1.945339 con IC 95% = 1.225271, 3.073623)

DISCUSION

Prevalencia

La prevalencia en nuestra muestra es de 1.74 por cada 10,000 nacimientos lo que es mayor a lo reportado en la literatura, en EUA, la mayor parte de Europa y en programas de monitoreo de malformaciones congénitas miembros de la ICBDR la prevalencia de encefalocele oscila entre 1 a 0.5 por cada 10,000 nacimientos. El porqué de una prevalencia mayor en nuestro país no es comprendido aun en su totalidad, pero sé que participan factores genéticos, étnicos, nutricionales y culturales.

Frecuencia de localización

En nuestros resultados la frecuencia de encefalocele en la región occipital fue de 74.5% lo cual es compatible con lo descrito en la literatura, sin embargo para las otras localizaciones las frecuencias son diferentes a lo reportado en la literatura por ejemplo en la región frontal es de 3.64%, en la región nasal es de 1.82%, en la región parietal es de 1.82% y en otras localización es de 1.21%, mientras que en la literatura los parietales son del 13%, los frontales de 6.5, los nasales de 5% y en otras localizaciones de 1.5%. estas diferencias en las frecuencias de la localización pudiera ser debido a características propias de la muestra, así como a la falta de especificación de la localización del encefalocele en algunas de las fichas del RYVEMCE ya que el porcentaje de fichas con encefalocele no especificado es del 16.97%.

Sexo

En nuestra muestra encontramos una predominancia en el sexo femenino con una razón de sexos de 1:1.3. Estos resultados son compatibles con lo reportado en la literatura donde existe una predominancia ligeramente mayor en las mujeres que en los varones. Se

siguere como una posible explicacion para la predominancia de sexo femenino, que existe una menor viabilidad en los productos masculinos y una mayor probabilidad de estos de perderse como abortos espontaneos.

Peso, Talla, PC y SDG

Al tratarse de una malformación grave, es de esperarse que las mediciones antropométricas analizadas así como las semanas de gestación fueran menores a las encontradas en los controles. Esto pudiera hacer pensar que el encefalocele es un factor de riesgo para presentar un peso, talla y perímetro cefálico bajos, así como parto prematuro. Esto es una característica frecuentemente encontrada en numerosas malformaciones congénitas.

Exposición a enfermedades agudas

Se analizaron las enfermedades adquiridas durante el primer trimestre, tanto en casos como en controles. La enfermedad registrada con mayor frecuencia en los casos fue la influenza o gripe en un 10.46% y solo en un 3.42 de los controles. La enfermedad más frecuente mente registrada en los controles fue la vaginitis con un 4.11% en los controles y solo un 1.96% en los casos. Ninguna enfermedad resulto tener una asociación estadística significativa con la ocurrencia de encefalocele.

Exposición a enfermedades crónicas

En cuanto a las enfermedades crónicas se encontró que en los casos había 5 (3.07%) pacientes con diabetes mellitus y 1 (0.62%) con insuficiencia cardiaca, mientras que en los controles únicamente se encontró 1 (0.61%) paciente con asma. En la literatura se ha reportado que aproximadamente entre el 3% al 10% de las mujeres embarazadas sufren diabetes mellitus crónica y es bien conocido que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para la ocurrencia de DCTN. Los datos obtenidos en nuestra muestra son concordantes con lo reportado en la literatura.

Exposición a factores físicos

En nuestra muestra no se encontró ningún factor físico asociado a la ocurrencia de encefalocele. En los casos únicamente 3 madres estuvieron expuestas a Rayos X durante el primer trimestre, mientras que en los controles ninguna madre estuvo expuesta a radiaciones y solo una sufrió un traumatismo severo.

Exposición a factores químicos

En nuestra muestra en 33 de los casos las madres estuvieron a algún medicamento durante el primer trimestre, mientras que en los controles únicamente 15 de las madres estuvieron expuestas. Otro dato importante es que 19 (12.58%) de las madres de los controles tomaron vitaminas, contra 6 (4.26%) en los controles. Los fármacos con mayor consumo en los casos fueron los antibióticos en 14 (9.93%) de los casos y en los controles fue el toxoide tetánico en 5 (3.31%) de los casos. El uso de medicamentos fue tan variable que no permite determinar si existe alguna asociación entre su consumo y la ocurrencia de encefalocele, además, no se consignó la dosis ni el tiempo de uso.

Metrorragia

En nuestra muestra en los casos se reportaron 10 (6.17%) madres con metrorragia, mientras que en los controles se reportaron 4 (2.48%). No se encontró que existiera asociación entre metrorragia y la ocurrencia de encefalocele.

Tipo de parto

En los casos la forma más frecuente de parto fue la cesárea con 84 madres seguido del parto espontáneo en 78 de las madres. En los controles la forma más frecuente de parto fue la espontánea en 109 de las madres seguida de la cesárea en 48 madres. la cesárea como tipo de parto más frecuente en los casos sea tal vez debido al reconocimiento de la malformación

por USG fetal y debido a este hallazgo es que se programe de manera electiva la terminación del embarazo por cesárea a fin de evitar un mayor daño al producto al someterlo a pasar por el canal vaginal. Este hallazgo no ha sido reportado previamente en la literatura.

Altitud

Se analizaron los datos por altitud en los casos de malformados, donde se observó una mayor prevalencia de encefalocele a una altitud menor a los 1000 metros. En la literatura no se ha reportado que exista una asociación entre esta la altitud y la ocurrencia de encefalocele

Edad materna y paterna

Esta variable se analizó agrupando a las madres y padres en quinquenios de edad (<19, 20-24, -25-29, 30-34, 35-39, 40-44, >45). En el caso de las madres no se encontró ninguna asociación entre la edad y la ocurrencia de encefalocele. En el caso de los padres al momento del análisis se encontró una mayor proporción de padres mayores de 30 años entre los casos en comparación con los controles y al hacer pruebas estadísticas esto resulto significativo, por lo que en nuestra muestra resulto como un hallazgo la edad paterna avanzada como factor de riesgo para la ocurrencia de encefalocele. Aunque en algunos estudios la edad paterna avanzada ha resultado ser un factor de riesgo para DCTN, existen muchos otros artículos que se contraponen, por lo que la asociación de edad paterna avanzada y malformaciones es aun controvertida y pudieran interferir muchos factores confusores que en nuestra muestra no se pudieran medir ya que no se consignan en la hoja del RYVEMCE.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- R.E. Stevenson, J.G. Hall, R.M. Goodman (Eds.), Human Malformations and Related Anomalies, 2nd ed, Oxford University Press, Oxford. 2006.
- 2.- Jones K, editor. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier. 2006.
- 3.- Vargas-Pardo Laura, Ladette Juan Pablo. La medicina y la genómica: una nueva síntesis. Primera edición. México, Editorial Fondo de Cultura Económica. 2010.
- 4.- Towgifhi J. Cephaloceles. MedLink Neurology 1995 (updated 12/2010). Available at: <http://www.medlink.com/medlinkcontent.asp>
- 5.- T.W. SADLER. Embryology of Neural Tube Development. American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.) 135C:2–8. 2005
- 6.- John B. Wallingford et al. The Continuing Challenge of Understanding, Preventing, and Treating Neural Tube Defects. Science 339. 2013.
- 7.- Sakai Y. Neurulation in the mouse: Manner and timing of neural tube closure. Anat Rec 223: 194–203. 1989.
- 8.- Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF et al. Evidence for multisite closure of the neural tube in humans. Am J Med Genet 47: 723–743. 1993.
- 9.- Van Allen MI. Multisite neural tube closure in humans. Birth Defects Orig Artic Ser 30: 203–225. 1996.
- 10.- Copp AJ, Bernfield M. Etiology and pathogenesis of human neural tube defects: Insights from mouse models. Curr Opin Pediatr 6: 624–631. 1994.
- 11.- Copp AJ, Greene ND, Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation. Nat Rev Genet 4: 784–793. 2003.
- 12.- Fleming A, Copp AJ. A genetic risk factor for mouse neural tube defects: Defining the embryonic basis. Hum Mol Genet 9: 575–581. 2000.
- 13.- O'Rahilly R, Muller F. The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. Teratology 65: 162–170. 2002.

- 14.- Harmon JP, Hiatt AK, Palmer CG, Golichowski AM. Prenatal ultrasound detection of isolated neural tube defects: Is cytogenetic evaluation warranted? *ObstetGynecol* 86:595–599.1995.
- 15.-Feuchtbaum LB, Currier RJ, Riggle S, RobersonM, Lorey FW, Cunningham GC. Neural tube defect prevalence in California(1990–1994): Eliciting patterns by typeofdefect and maternal race/ethnicity. *GenetTesting* 3:265–272. 1999.
- 16.- Shaw GM, Velie EM, Wasserman CR. Risk for neural tube defect-affected pregnanciesamong women of Mexican descentand White women in California. *Am J PubHealth* 87:1467–1471. 1997.
- 17.- Hendricks KA, Simpson JS, Larsen RD. Neural tube defects along the Texas-Mexico border, 1993–1995. *Am J Epidemiology* 149:1119–1127.1999.
- 18.- Siffel C, Wong LY, Olney RS, Correa A. Survival of infants diagnosed with encephalocele in Atlanta, 1979-98. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17:40.
- 19.- Jimenez DF, Barone CM. Encephaloceles, meningoceles, and dermal sinuses. In: *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*, Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (Eds), Thieme Medical Publishers, New York 1999. p.189.
- 20.-Borman B, Cryer C. Fallacies of internationaland national comparisons of disease occurrence in the epidemiology of neuraltube defects. *Teratology* 42:405–412. 1990.
- 21.-Velie EM, Shaw GM. Impact of prenataldiagnosis and elective termination on prevalenceand risk estimates of neural tubedefects in California, 1989–1991. *Am JEpidemiol* 144:473–479. 1996.
- 22.- Courtney A. Rowland, Adolfo Correa, Janet D. Cragan and Clinton J. Alverson. Are Encephaloceles Neural Tube Defects? *Pediatrics*.118, 916. 2006.
- 23.-Czeizel A, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Eng J Med* 327:1832–1835. 1992.
- 24.-Carol Bower, H. D'Antoineand F. J. Stanley, Neural Tube Defects in Australia: Trends in Encephaloceles and Other Neural Tube Defects Beforeand After Promotion of Folic Acid Supplementation andVoluntary Food Fortification, *Birth DefResch (Part A)* 85:269–273. 2009
- 25.-Medical Research Council . Prevention of neural tube defects.*Lancet* 338:131–137. 1991.

26. -Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, EricksonJD, Wong LC. Impact of folic acidfortification of the US food supply on theoccurrence of neural tube defects. JAMA285:2981–2986. 2001.
- 27.- Erickson JD. Folic acid and prevention ofspina bifida and anencephaly.10 years afterthe U.S. Public Health Service Recommendation.Introduction. MMWR 51:1–3. 2002.
- 28.-Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, ZimmerP.Incidence of open neural tubedefects in Nova Scotia after folic acidfortification. Can Med Assoc J 167:241–245. 2002.
- 29.- Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, WyattPR, Cole DE. Association of neuraltube defects and folic acid food fortificationinCanada.Lancet 360:2047–2048. 2002.
- 30.-Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Da Graca Dutra M, Nazer-Herrera J. Preliminary data on changes in neural tubedefect prevalence rates after folic acid fortificationin South America. Am J Med Genet 123A:123–128. 2003.
- 31.- De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P,Niyonsenga T. Trend in prevalenceof neural tube defects in Quebec. Birth Defects Res (Part A) 67:919–923. 2003.
- 32.- Mersereau P, Kikler K, Carter H, FassettE,Williams GJ, Flores A, Pure C, Williams L, Mai C, Mulinare J. Spinabifidaand anencephaly before and after folic acidmandate—United States, 1995–1996 and1999–2000. MMWR 53:362–365. 2004.
- 33.- Bassuk AG, McLone D, Bowman R, Kessler JA. Autosomal dominant occipital cephalocele. Neurology 2004; 62:1888.
- 34.- Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Neural tube formation and prosencephalic development. In: Neurology of the Newborn, 4th, WB Saunders, Philadelphia 2001.
- 35.- Sally Ann Lynch. Non-multifactorial Neural Tube Defects, American Journal of Medical Genetics Part C (Semin.Med. Genet.) 135C:69–76. 2005
- 36.- Andrew J Copp, Philip Stanier, Nicholas D Greene, Neural tube defects: recent advances, unsolved questions and controversies. Lancet Neurol; 12: 799–810. 2013
- 37.- Graham D, Johnson TR Jr, Winn K, Sanders RC. The role of sonography in the prenatal diagnosis and management of encephalocele. J Ultrasound Med 1982; 1:111
- 38.- Richards CG. Frontoethmoidal meningoencephalocele: a common and severe congenital abnormality in South East Asia. Arch Dis Child 1992; 67:717

- 39.- David DJ. Cephaloceles: classification, pathology, and management--a review. *J Craniofac Surg* 1993; 4:192
- 40.- Simpson DA, David DJ, White J. Cephaloceles: treatment, outcome, and antenatal diagnosis. *Neurosurgery* 1984; 15:14
- 41.- Cohen MM Jr, Lemire RJ. Syndromes with cephaloceles. *Teratology* 1982; 25:161
- 42.- Brown MS, Sheridan-Pereira M. Outlook for the child with a cephalocele. *Pediatrics* 1992; 90:914
- 43.- Lo BW, Kulkarni AV, Rutka JT, et al. Clinical predictors of developmental outcome in patients with cephaloceles. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2:254
- 44.- Humphreys RP. Encephalocele and dermal sinuses. In: *Pediatric Neurosurgery*, 3rd, Cheek WR (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1994
- 45.- Gallo AE Jr. Repair of giant occipital encephaloceles with microcephaly secondary to massive brain herniation. *Childs Nerv Syst* 1992; 8:229
- 46.- Oi S, Saito M, Tamaki N, Matsumoto S. Ventricular volume reduction technique--a new surgical concept for the intracranial transposition of encephalocele. *Neurosurgery* 1994; 34:443
- 47.- Bozinov O, Tirakotai W, Sure U, Bertalanffy H. Surgical closure and reconstruction of a large occipital encephalocele without parenchymal excision. *Childs Nerv Syst* 2005; 21:144
- 48.- French BN. Midline fusion defects and defects of formation. In: *Neurological Surgery*, Youmans JR (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1990. p.1164
- 49.- Kiyamaz N, Yilmaz N, Demir I, Keskin S. Prognostic factors in patients with occipital encephalocele. *Pediatr Neurosurg* 2010; 46:6
- 50.-Koren G. Safe use of valproic acid duringpregnancy. *Can Fam Physician* 45:1451–1453. 1999.

ANEXO 1

El RYVEMCE es coordinado en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”. El período analizado comprendió de enero de 1978 a diciembre del 2012. Los Hospitales que participaron en el estudio fueron: Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Instituto Nacional de Perinatología, Hospital General de México, Hospital de la Mujer, Hospital Gineco-Obstetricia del IMSS Puebla, Hospital “José María Salvatierra” BCS, Hospital Universitario de Torreón, Hospital General de Occidente S.S. Guadalajara, Hospital ISSSTE Zacatecas, Hospital General Zacatecas, Hospital Universitario de Puebla, Hospital Fernando Quiroz ISSSTE, Hospital Civil de Oaxaca, Hospital General de Zona IMSS Torreón, Hospital O’Horan Mérida, Hospital General “Ignacio Moreno Prieto” SLP, Hospital 20 de noviembre ISSSTE, Hospital Clínica 16 IMSS Torreón, Hospital Civil de Guadalajara, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, Hospital Gineco-Obstetricia Santa Ana Chiautempan, Hospital UMF No. 8 IMSS, Hospital Gineco-Obstetricia de la Universidad Veracruzana, Hospital “Valentín Gómez Farías” ISSSTE Guadalajara, Hospital Civil de Occidente, Hospital Civil “Dr. Luis F. Nachón” Xalapa, Hospital General Iztapalapa, Hospital General de Ciudad Victoria, Hospital Materno Infantil Cuajimalpa, Hospital General “Dr. Darío Fernández”, Hospital General de Pachuca, Centro de Especialidades Médicas de Veracruz, Hospital General de Chetumal, Hospital General de Cuernavaca, Hospital General de Chihuahua, Hospital de Tijuana.

ANEXO 2

PREVALENCIA POR 10,000 DE ENCEFALOCELE POR AÑO EN RECIEN NACIDOS VIVOS									
AÑO	NACIMIENTOS	AISLADO		MULTIPLE		SINDROME		TOTAL	
		n	Px10,000	n	Px10,000	n	Px10,000	n	Px10,000
1978	8703	1	1.15	0	0.00	0	0.00	1	1.15
1979	36566	7	1.91	2	0.55	0	0.00	9	2.46
1980	41695	12	2.88	0	0.00	0	0.00	12	2.88
1981	33850	2	0.59	1	0.30	1	0.30	4	1.18
1982	33803	7	2.07	0	0.00	0	0.00	7	2.07
1983	37285	5	1.34	2	0.54	0	0.00	7	1.88
1984	32853	7	2.13	2	0.61	0	0.00	9	2.74
1985	23554	4	1.70	0	0.00	0	0.00	4	1.70
1986	24106	9	3.73	1	0.41	0	0.00	10	4.15
1987	39984	10	2.50	0	0.00	0	0.00	10	2.50
1988	40192	1	0.25	0	0.00	0	0.00	1	0.25
1989	44840	11	2.45	0	0.00	1	0.22	12	2.68
1990	48452	8	1.65	0	0.00	0	0.00	8	1.65
1991	56765	8	1.41	3	0.53	1	0.18	12	2.11
1992	58684	4	0.68	1	0.17	1	0.17	6	1.02
1993	55406	6	1.08	0	0.00	0	0.00	6	1.08
1994	64873	8	1.23	3	0.46	2	0.31	13	2.00
1995	47483	9	1.90	2	0.42	2	0.42	13	2.74
1996	51370	9	1.75	0	0.00	0	0.00	9	1.75
1997	36954	5	1.35	1	0.27	0	0.00	6	1.62
1998	33926	4	1.18	2	0.59	0	0.00	6	1.77
1999	32704	6	1.83	1	0.31	0	0.00	7	2.14
2000	23061	2	0.87	1	0.43	0	0.00	3	1.30
2001	25792	3	1.16	1	0.39	0	0.00	4	1.55
2002	21587	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
2003	29943	3	1.00	1	0.33	1	0.33	5	1.67
2004	32319	2	0.62	0	0.00	1	0.31	3	0.93
2005	29089	1	0.34	1	0.34	0	0.00	2	0.69
2006	19986	2	1.00	1	0.50	0	0.00	3	1.50
2007	16008	1	0.62	1	0.62	0	0.00	2	1.25
2008	21855	2	0.92	0	0.00	1	0.46	3	1.37
2009	13211	3	2.27	0	0.00	0	0.00	3	2.27
2010	22115	1	0.45	0	0.00	0	0.00	1	0.45
2011	14469	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
2012	13802	2	1.45	0	0.00	0	0.00	2	1.45
TOTAL	1167285	165	1.41	27	0.23	11	0.09	203	1.74

Esta tabla representa la prevalencia de encefalocele en una muestra de la población mexicana desde 1978 hasta 2012. Es posible observar como la prevalencia en promedio ha sido más baja durante los últimos 5 años en comparación con los primeros 5 años desde que se comenzó el registro.