

UNIVERSIDAD NACIONAL DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN



Hospital Infantil  
Estado de Sonora

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

Diagnósticos más frecuentes en niños con defectos del tubo neural en el Hospital Infantil del estado de Sonora entre los años 2016-2017.

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:  
**Dra. Andrea Lizbeth Avendaño León**

Hermosillo Sonora a Julio del 2018



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN



Hospital Infantil  
Estado de Sonora

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

Diagnósticos más frecuentes en niños con defectos del tubo neural en el Hospital Infantil del estado de Sonora entre los años 2016-2017.

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:  
Dra. Andrea Lizbeth Avendaño León

Dr. José Jesús Contreras Soto  
Director General HIES-HIMES

Dr. Homero Rendón García  
Jefe de enseñanza e investigación  
calidad y capacitación

Dr. Jaime Gabriel Hurtado Valenzuela  
Profesor titular de Pediatría

Dr. José Luis Alomía Zegarra  
Director de Tesis

Hermosillo Sonora a Julio del 2018.

## ÍNDICE

<b>Agradecimientos .....</b>	<b>1</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>2</b>
<b>Marco teórico .....</b>	<b>3</b>
<b>Pregunta de investigación .....</b>	<b>17</b>
<b>Hipótesis .....</b>	<b>17</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>17</b>
<b>Objetivos generales .....</b>	<b>17</b>
<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>18</b>
<b>Justificación .....</b>	<b>18</b>
<b>Marco Metodológico.....</b>	<b>18</b>
<b>Resultados, análisis y discusión .....</b>	<b>21</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>28</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>29</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

Doy gracias en primer lugar a mis padres, Dios me ha bendecido con estos dos Ángeles, son las personas más especiales en mi vida, son mis padrinos mágicos, siguiendo sus consejos siempre es ganar. Suerte infinita de tenerlos. Los amo.

Muchas gracias Armando por estar ahí cuando te necesito, por quitarme ese estrés que se apodera del ser de cualquier residente, por apoyarme en todos los sentidos, y tener paciencia cuando se requería.

Muchas gracias a mi tutor Dr. Alomia, por darme los consejos, y juntos lograr el desarrollo de esta tesis.

A mi familia que siempre ha estado conmigo, en mente y en corazón, con mensajes alentadores de apoyo todos los días.

## **INTRODUCCIÓN**

Los defectos del tubo neural son un grupo heterogéneo de malformaciones asociadas a la alteración en el desarrollo de neuroectodermo durante la embriogénesis, estas afecciones pueden presentarse de forma aislada, en asociación con otros defectos de tubo neural, o incluidas a un síndrome donde se agregan otras malformaciones; en múltiples metaanálisis se ha registrado la importancia de las medidas preventivas sobre el desarrollo de estas patologías, las cuales inician durante la evolución gestacional y del ambiente de la madre; con medidas que inician con la ingesta de ácido fólico oportunamente, hasta la exposición a plaguicidas, que dan lugar al desarrollo de dichos defectos.

Su impacto radica en las importantes comorbilidades asociadas, que incluyen afecciones neurológicas, ortopédicas, gastrointestinales, cardiológicas y estéticas. La alteración estructural del tubo neural desarrolla alteraciones internas o externas de diferente grado, con trastornos clínicos de diversa gravedad en los productos en gestación, dependiendo de la extensión y localización del defecto.

Aunque se han realizado numerosos estudios, las causas precisas de los defectos del tubo neural aún son desconocidas, sin embargo se ha detectado la asociación de un gran número de factores de riesgo con este tipo de padecimientos. Entre los más importantes se encuentran: plaguicidas, radiaciones, algunos fármacos tales como los antiepilépticos (ácido valproico y carbamazepina), trastornos de la nutrición, sustancias químicas, determinantes genéticos, entre otros.

## **TÍTULO DE TESIS**

Diagnósticos en niños con defectos del tubo neural en el Hospital Infantil del estado de Sonora entre los años 2016-2017.

## **ANTECEDENTES CIENTIFICOS Y MARCO TEÓRICO.**

Los Defectos del Tubo Neural junto con las malformaciones cardiacas son las anomalías congénitas con mayor trascendencia, tanto por su frecuencia como por la repercusión que tienen en la sobrevivencia y la calidad de vida de quienes las padecen. (11)

La anencefalia junto con la espina bífida y el encefalocele, forman parte de los Defectos del Tubo Neural (DTN) que se presentan con más frecuencia, son anomalías graves del sistema nervioso central, que se presentan por la falla primaria del cierre del tubo neural entre los días 17 y 30 postfertilización. El desarrollo del tubo neural es un proceso de múltiples pasos estrictamente controlados por los genes y modulados por una serie de factores nutricionales y ambientales. La etiología de los DTN sigue siendo poco conocida; algunos se deben a anomalías cromosómicas o síndromes mono-génicos, a la mayoría se les atribuye un origen multifactorial, con un importante componente genético interactuando con factores de riesgo ambientales. (11)

Los DTN son una de las pocas anomalías congénitas susceptibles de prevención primaria con suplementos de ácido fólico o fortificación de alimentos. Se han logrado avances significativos en los últimos 20 años en la medicina fetal y el diagnóstico prenatal y hoy en día la mayoría de los defectos del tubo neural son diagnosticados prenatalmente. (11)

A nivel Mundial, de los nacimientos anuales registrados, la frecuencia de defectos del tubo neural incluye 400,000 casos de anencefalia y 300,000 casos de espina bífida. En los Estados Unidos Americanos, las tasas de defectos del tubo neural, oscilan entre 4 y 10 casos por 10,000 nacidos vivos; se calculan 400,000 anencefalías y 2,500 casos de espina bífida por año. (1)

En México, 2,000 casos anuales de anencefalia y 751 casos de espina bífida, con una razón de 2.6:1. El peligro de su aparición oscila entre 3 y 5%, según el nivel de riesgo de la población de que se trate. La anencefalia afecta principalmente a las mujeres (razón mujer/varón de 2,3:1 en personas blancas) mientras que las tasas de espina bífida son ligeramente más elevadas en la mujer. (1)

Los defectos de tubo neural se producen durante el desarrollo embrionario, alrededor de la cuarta semana de gestación. Estos defectos afectan a las estructuras que dan protección al sistema nervioso central, y alteran también el desarrollo del mismo. Constituyen un conjunto de padecimientos del sistema nervioso central con un defecto primario común como causa básica, éstos son

resultado de un inadecuado proceso de cierre del tubo neural durante el periodo de embriogénesis que puede afectar al cerebro, a la médula o ambos, involucrando grados diversos el tejido meníngeo, óseo, muscular y tegumentario. (2)

Por otro lado, los defectos craneofaciales son algunas de las patologías más prevalentes en la edad pediátrica. Clasificándose en 2 grandes grupos: 1) las producidas por un cierre precoz de las suturas del esqueleto craneofacial, las craneosinostosis y faciocraneosinostosis, y 2) las que actualmente se pueden considerar neurocrestopatías, como los síndromes de primer y segundo arcos braquiales y las fisuras orofaciales como la fisura labiopalatina. (2)

En relación a los factores etiológicos, el modelo de herencia multifactorial en el que existe una interacción de factores genéticos y ambientales que se aplica a los defectos de tubo neural no sindromáticos. De acuerdo a Mutchinick, rara vez se ha podido relacionar un factor ambiental o genético específico como agente causal, ya que la gran mayoría de los casos la etiología es multifactorial. (2)

Los defectos de tubo neural se clasifican, de acuerdo a sus características clínicas como sigue:

**Anencefalia:** Recién nacido, vivo o muerto, de más de 20 semanas de edad gestacional, con ausencia de huesos del cráneo y de gran parte del encéfalo confirmada por clínica y por estudios de imagen.(3)

La anencefalia es un defecto del tubo neural causado por la falta de cierre del neuroporo craneal entre la tercera y cuarta semana de gestación, más específicamente entre el día 23 y 26 posconcepción, lo que da como resultado ausencia de una gran porción del cerebro, cráneo y cuero cabelludo; el cerebelo está ausente o puede encontrarse solo una parte de este, el tallo cerebral en general es el menos afectado, aunque a menudo se encuentra hipoplásico; el tejido cerebral se encuentra expuesto al daño que le puede provocar el contacto con el líquido amniótico. La causa exacta de la anencefalia es desconocida; sin embargo, la situación socioeconómica, las condiciones ambientales y la genética de la población, influyen en su presentación. Los recién nacidos vivos con anencefalia no son viables ni sujetos a ningún tratamiento que pueda mejorar su condición.(10)

**Meningocele:** Niño con uno o más defectos saculares, rotos o íntegros, en la línea media dorsal, cervical, torácica, lumbar o sacra, que contiene en su interior meninges y LCR, independientemente del grado de afección neurológica. (3)

**Mielomeningocele :** Niño con uno o más defectos saculares, rotos o íntegros, a nivel dorsal sobre la línea media, cervical, torácica, lumbar o sacra, que contiene en su interior médula espinal, raíces nerviosas o ambas, meninges y LCR, independientemente del grado de afección neurológica. (3)



El mielomeningocele es la malformación congénita, dentro de los defectos del tubo neural (DTN), más grave compatible con la vida. Su etiología es desconocida pero es reconocido su carácter multifactorial con una predisposición genética de tipo poligénico y en relación con déficit de ácido fólico. Se caracteriza por falta de cierre del arco posterior vertebral y exposición de la médula espinal que durante el embarazo contacta con el líquido amniótico y mantiene roce mecánico con las paredes uterinas. Afecta fundamentalmente al sistema nervioso central con hidrocefalia y alteraciones cognitivas, malformación de Chiari II que no suele producir manifestaciones clínicas pero cuando éstas se presentan son devastadoras (disartria, alteraciones en la deglución, alteraciones respiratorias, etc.), vejiga e intestino neurógeno con incontinencia de esfínteres y al aparato locomotor con paraplejia sensitivo-motora de mayor o menor grado, en función del nivel neurológico de la lesión.(7)

En México se tiene un prevalencia de 4.9 por 10.000 de defectos de tubo neural, e 75% de los casos corresponde a espina bífida. La frecuencia de los casos de anencefalia ha disminuido debido a los abortos espontáneos o electivos, estos últimos influidos por el diagnóstico prenatal. La prevalencia de defectos de tubo neural en abortos se estima en 29 x10.000. (10)

Malformación de Chiari tipo II: herniación caudal a través del foramen magnum del vermis cerebeloso, tronco del encéfalo y cuarto ventrículo. Se asocia con mielomeningocele e hidrocefalia, y de forma menos frecuente, con hidrosiringomielia. Se pueden observar otros tipos de alteraciones intracraneales (hipoplasia del tentorio, craneolacunias, anomalías del conducto de Silvio). - Malformación de Chiari tipo III: consiste en un encefalocele occipital con parte de las anomalías intracraneales asociadas al Chiari II.(9)

**Encefalocele:** Individuo con hernia sacular de meninges a través de un defecto en los huesos del cráneo, que contiene en su interior tejido cerebral. El defecto puede localizarse en cualquier sitio de la línea media del cráneo: nasal, frontal, parietal u occipital. (3)

**Defunción por defecto del tubo neural:** Certificado de defunción, muerte fetal, acta de defunción o registro hospitalario en el que se identifique como causa básica o asociada a cualquiera de los DTN arriba mencionados.(3)

Los defectos craneofaciales se clasifican, de acuerdo a sus características clínicas como sigue:

**Microcefalia:** trastorno neurológico en el que la circunferencia occipitofrontal es menor a la que correspondería por edad, raza y sexo. Se define como una circunferencia de cabeza con dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad y el sexo o aproximadamente menor que el segundo percentil. (2)

**Hidrocefalia al nacimiento:** incremento en el contenido de líquidos cefalorraquídeo cefálico causado por dificultad para la circulación, incremento de la

producción y absorción del mismo. (2)

**Microtia:** malformación e hipoplasia del pabellón auricular, de grado variable, con presencia de esbozos auriculares y/o disminución del tamaño del pabellón íntegro, que con frecuencia incluye cierre total del conducto auditivo externo.(2)

**Labio y/o paladar hendido:** defecto facial completo o incompleto unilateral o bilateral, del labio superior alvéolo dentario y paladar. (2)

Las fisuras labio palatinas constituyen deficiencias estructurales congénitas debidas a la falta de coalescencia entre algunos de los procesos faciales embrionarios en formación. Existen diferentes grados de severidad que comprenden fisura de labio, fisura labio palatina y fisura palatina aislada. La fisura labio palatina (FLP) es una de las malformaciones congénitas más frecuentes y se produce por la fusión de los tejidos que darán origen al labio superior y al paladar, durante el desarrollo embrionario la boca primitiva inicia su formación entre los 28 y 30 días de gestación con la migración de células desde la cresta neural hacia la región anterior de la cara. Entre la quinta y la sexta semana los procesos frontonasales y mandibulares derivados del primer arco faríngeo forman la boca primitiva. Posteriormente los procesos palatinos se fusionan con el tabique nasal medio formando el paladar y la úvula entre los 50 y los 60 días del desarrollo embrionario. De acuerdo a su etiología, el momento en el desarrollo embrionario en que se producen y sus características epidemiológicas, las FLP se clasifican en cuatro grupos: fisuras pre palatinas o de paladar primario (que puede afectar el labio con o sin compromiso del alvéolo) fisuras de paladar secundario (que pueden comprometer el paladar óseo y/o blando), mixtas (con compromiso del labio y paladar) y fisuras raras de menor ocurrencia. (12)

Estos pacientes presentan alteraciones fisiopatológicas permanentes debido a la comunicación de la boca con las fosas nasales, ocasionando dificultad en la succión de líquidos por lo que son comunes las broncoaspiraciones y las infecciones frecuentes de oído medio. El factor mecánico lo constituye la irritación que provocan los alimentos al entrar fácilmente en contacto con el orificio faríngeo de la Trompa de Eustaquio, lo que produce inflamaciones que cierran la luz del conducto y facilitan la infección. Además, en los casos de labio hendido completo y fisura palatina ocurre una pérdida de audición superior a los 10 decibeles, misma que parece crecer en progresión aritmética a medida que aumenta la edad en la que se realiza la reconstrucción del paladar anterior y posterior. También presentan alteraciones en la succión, deglución y masticación así como en las características de la voz como son; en tono, intensidad, timbre, ritmo, entonación y prosodia. Alteraciones en los mecanismos de la Respiración como insuficiencia respiratoria, inversiones del patrón respiratorio e incordinación neumofónica. Alteraciones en el

tono muscular corporal, músculos de cabeza y cuello, postura, equilibrio y enderezamiento. Dificultades en los rasgos distintivos para la articulación de los fonemas. (12)

**Holoprosencefalia:** defecto en la segmentación del prosencéfalo con ventrículo cerebral único completo o parcial que se asocia a deficiencia de línea media facial. (2)

**Anotia:** Ausencia total del pabellón auricular y del conducto o canal auditivo.(2)

**Craneosinostosis:** Cierre prematuro de una o varias suturas craneales.(2)

**Atresia de coanas:** bloqueo o estrechamiento de vías nasales por un tejido.(2)

**Microftalmia:** reducción del tamaño del globo ocular con diámetro corneal menor de 10mm o diámetro anteroposterior del globo ocular menor de 20 mm. (2)

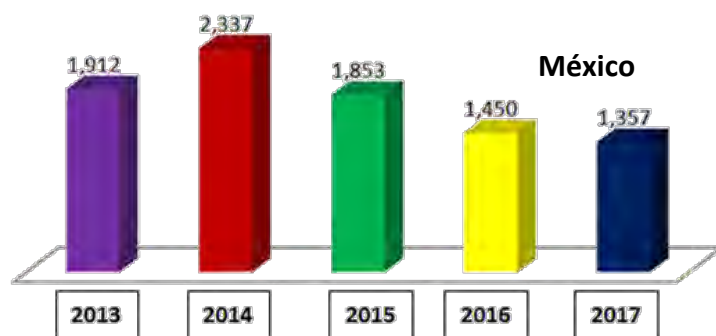
## **EPIDEMIOLOGÍA**

La Secretaría de Salud, con el propósito de establecer un sistema de vigilancia epidemiológica de estos padecimientos, llevó a cabo un estudio en Matamoros, Tamaulipas, en el que encontró una tasa de DTN que osciló entre 15.0 a 16.6 por cada 10000 nacimientos registrados (vivos y muertos) durante los años 1990-1992.7 En otra investigación efectuada con la misma intención en las ciudades de la frontera norte: Reynosa, Nuevo Laredo, Piedras Negras, Ciudad Acuña, Ciudad Juárez, Agua Prieta, Nogales, Mexicali y Tijuana, encontraron en el periodo 1987-1992 una tasa de 13.6 por cada 10000 nacimientos registrados en el conjunto de las ciudades. (8)

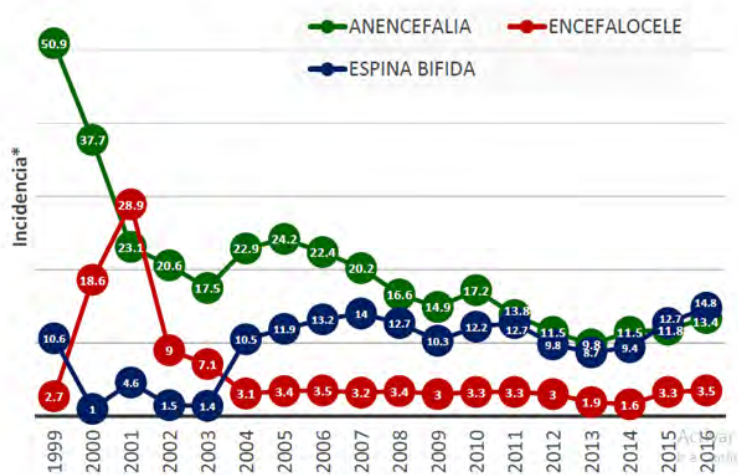
A nivel nacional, los siguientes registros reportan los casos de defectos de tubo neural, acumulados por año, en la república mexicana entre los años 2013-2017, los cuales fueron colectados del boletín epidemiológico de los años correspondientes, presentados a continuación: (tabla1)

Nacimientos	DTN	Anencefalia	Encefalocele	Espina bífida	Labio y paladar hendido
2016	1,450	253	88	337	772
2017	1,357	189	88	326	754
2015	1,853	174	80	310	1,289
2014	2,337	207	76	281	1,773
2013	1,912	137	67	220	1,488

## DEFECTOS DE TUBO NEURAL EN MÉXICO 2013-2017



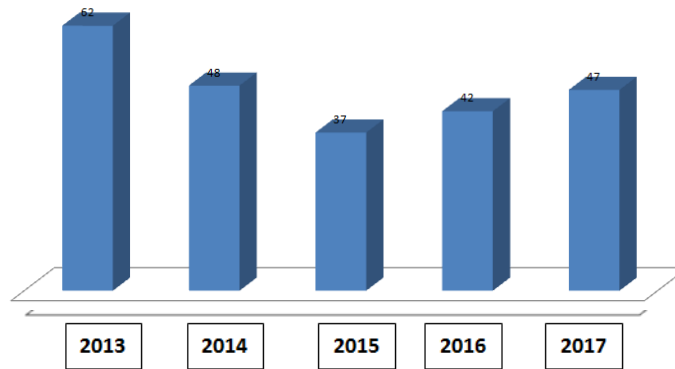
Incidencia de DTN por tipo de defecto y año de nacimiento. México 1999-2016.



A nivel estatal, los siguientes registros reportan los casos de defectos de tubo neural, acumulados por año, en el estado de Sonora, entre los años 2013-2017, los cuales fueron colectados del boletín epidemiológico de los años correspondientes, presentados a continuación: (tabla 2)

Nacimientos	DTN	Anencefalia	Encefalocele	Espina bifida	Labio y paladar hendido
2017	47	9	2	25	11
2016	42	15	0	13	14
2015	37	4	11	5	17
2014	48	5	1	19	23
2013	62	1	1	26	34

Defectos del tubo neural en Sonora



Observamos un descenso importante en la presentación de DTN del 2013 al 2015, con una reducción de hasta el 40% de casos, posteriormente tiene un ligero aumento para el 2016 y se mantienen con aumentos del 10-12% en los siguientes dos años.

Podemos observar que los casos de anencefalia han incrementado a lo largo del tiempo con su pico máximo en el 2016, incrementando un 66.6%, y posteriormente vuelven a disminuir para el 2017 en un 40% con 9 casos de 15 reportados previamente. En el caso del encefalocele tiene un pico en el 2015 de hasta 11 casos, en los demás años se mantiene con mismo número de casos entre 1-2.

Los casos de espina bífida toma el mismo patrón que los casos en general, disminuyendo casos del 2013 al 2015 y posteriormente se mantiene con aumentos del 10-12% por año. Por último los casos de labio y paladar hendido han ido en incrementos por año de 17-20%.

## **FACTORES DE RIESGO**

En el 95% de los casos de DTN no hay antecedentes familiares, sólo factores ambientales, la mayoría de carácter multifactorial. Los factores ambientales y sociales responsables de los DTN son nivel socioeconómico bajo, multiparidad; embriopatías por teratógenos, deficiencia de ácido fólico, la diabetes mellitus, la hipertermia, la ocupación, el alcoholismo, el tabaquismo, la obesidad materna, el uso de anticonvulsivos, especialmente ácido valproico el uso de anticonceptivos, las enfermedades infecciosas, así como la exposición a solventes y plaguicidas. Para la asociación del acetaminofén y DTN, los estudios existentes son contradictorios. Aunque no se ha demostrado el efecto directo de los plaguicidas en la génesis de los DTN, no se descarta su potencial teratógeno. (4)

Las tasas de DTN son más bajas en la raza negra y son más elevadas en los hispanos, en comparación con los caucásicos. (4)

Otros factores de riesgo son los genéticos, entre ellos las alteraciones cromosómicas y la transmisión hereditaria. Los factores ambientales incluyen la (4)

Los factores de riesgo más importantes establecidos para defectos de tubo neural son: 1) antecedentes familiares y/o reproductivos de DTN, 2) exposición a agentes teratogénicos, 3) deficiencia de ácido fólico periconcepcional, entre otros. (2)

- 1) ANTECEDENTES FAMILIARES Y/O REPRODUCTIVOS DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL: Las bases genéticas de los defectos de tubo neural se han inferido a partir de la descripción de un mayor número de fetos femeninos afectados por éstos en relación con fetos masculinos. Asimismo, hay un riesgo mayor de recurrencia en linajes maternos que paternos, así como mayor proporción de consanguinidad entre los padres de hijos afectados por defectos del tubo neural y un riesgo de recurrencia 3 a 4 veces mayor para una pareja con un hijo previamente afectado, además de varios síndromes que cursan con defectos del tubo neural como el síndrome de Meckel-Gruber y las trisomías 13 y 18. (5)
- 2) EXPOSICIÓN A AGENTES TERATOGENICOS. En el caso de los defectos craneofaciales, se han demostrado factores definidos como agentes teratogénicos condicionantes como:
  - \*Radiación: microcefalia
  - \*Infección toxoplasma, rubeola o citomegalovirus: fisuras faciales.
  - \*Infección por virus Zika: microcefalia.
  - \*Fenilcetonuria materna: fisura labiopalatina.
  - \*Hiperinsulinismo: malformaciones oculoauriculovertebrales.
  - \*Edad materna avanzada: malformaciones craneofaciales.
  - \*Tabaco y nitrofurantoína: craneocinostosis.
  - \*Alcohol, ácido valpróico y fenitoína: fisura labiopalatina. (2)

Incremento de microcefalia relacionada con infección materna por virus del Zika. En octubre del 2015 el Ministerio de Salud de Brasil informó acerca de un incremento inusual de casos de microcefalia en el estado de Pernambuco, posteriormente se informó una situación similar en Paraíba y Rio Grande; ante el incremento de anomalías congénitas, en zonas donde circula el virus Zika, y su posible relación con este virus, la Organización panamericana de la Salud y la OMS instó a los estados de la región a preparar a los sistemas de vigilancia epidemiológica para el seguimiento de recién nacidos con microcefalia y determinar los resultados del neurodesarrollo. Se realizó una estimación de casos esperados, y se comparó el número de casos de microcefalia registrados, observándose 35 casos más con respecto a lo esperado en 2016, diferencia que no es estadísticamente significativa. (2)

- 3) DEFICIENCIA DE ACIDO FÓLICO PERICONCEPCIONAL. Existe evidencia de que aportes vitamínicos suplementarios con ácido fólico en las mujeres embarazadas reduce en un 70% el riesgo de DTN del producto. Una teoría explica que el mecanismo de acción del ácido fólico en la prevención de DTN, no es sólo suplir el déficit alimentario del folatos, sino evitar un error congénito de su metabolismo que ocasiona una acumulación de homocisteína, la cual a su vez produce una alteración enzimática, en la 5,10 metil-tetra-hidrofolato- reductasa, MTHFR, responsable de los DTN.(4)

El ácido fólico favorece la morfogénesis, la trofogénesis y la hadegénesis mediante la generación de nuevo ADN y la disminución de homocisteína, principal metilador del ADN CpG, lo cual corrige el defecto de termolabilidad de la enzima MTHFR. Es por ello que se recomienda el suplemento de ácido fólico a dosis de 0.4mg diarios a mujeres en edad fértil con probabilidad de embarazarse y de 4.0mg por día a mujeres en las mismas condiciones pero con antecedente de hijo previo con defectos del tubo neural. (4)

## **FISIOPATOLOGÍA**

### **Defectos del tubo neural: aspectos metabólicos y genéticos**

Teniendo en cuenta las bases genéticas de los defectos del tubo neural y el impacto del consumo preconcepcional de ácido fólico, es necesario establecer un punto de la fisiología materno-fetal donde confluyan ambos mecanismos y que se relacionen con la gastrulación y la neurulación. En ese sentido, el metabolismo del ácido fólico y la homocisteína es esencial para entender el desarrollo del defecto porque los polimorfismos VII genéticos de las enzimas involucradas en esta vía metabólica interactúan de manera diferencial con el ambiente. Esta vía convierte el ácido fólico en compuestos de tetrahidrofolato dirigidos a otras vías del metabolismo de la vitamina B12 y a la síntesis del ADN. La enzima 5,10 Metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) convierte el 5,10-Metil-tetrahidrofolato, en 5-Metil-tetrahidrofolato, intermediario en la conversión del metabolismo de la homocisteína a metionina. Los polimorfismos en la MTHFR han sido relacionados con un incremento en el riesgo de padecer defectos del tubo neural y otras enfermedades, incluidas las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de colon. Los polimorfismos de un sólo nucleótido representan variaciones de un sólo par de bases del ADN y se estima que alrededor de 60.000 SNPs relacionados con genes del metabolismo tienen consecuencias funcionales en la proteína codificada. Dos SNPs, el 677C T y el 1298<sup>a</sup> C tienen un efecto dosis-dependiente sobre la cinética enzimática. La homocigocidad para el SNP 677C T (genotipo TTIX) se asocia con una disminución de 70% de la actividad enzimática de la MTHFR y la heterocigocidad (genotipo CT) se asocia con un decremento de 30%. Estudios de casos y controles establecieron que la distribución de polimorfismos funcionales de la MTHFR que alteran el balance folato/homocisteína están involucrados en la etiología del defectos del tubo neural. (5)

De otra parte, el riesgo relativo de desarrollar defectos del tubo neural de un portador de uno de los SNPs funcionales varía en razón al poseedor del polimorfismo. Los niños con espina bífida, así como sus padres, son portadores del genotipo TT de forma más frecuente que la población general. Si el padre es el portador del genotipo TT se estima un riesgo relativo (RR) de 2,2 para desarrollar espina bífida en la descendencia. Si la madre es la portadora, el RR para su descendencia es de 3,7 y si un individuo es portador de TT (embrión en desarrollo) el riesgo de desarrollar espina bífida es de 2,9. De lo anterior se concluye que el SNP 677C T en el embrión y en los padres está asociado con un riesgo mayor de desarrollo de los defectos del tubo neural de forma dosis dependiente. Ahora bien, las alteraciones genotípicas en la MTHFR explican las variaciones epidemiológicas de los defectos del tubo neural. Por ejemplo, Finlandia y México representan dos extremos en la prevalencia de los defectos del tubo neural y en las frecuencias alélicas de 677C T. Es decir que en México la población presenta un riesgo poblacional mayor de padecer defectos del tubo neural frente a Finlandia. Los riesgos estiman una prevalencia de defectos del tubo neural de 13,7 afectados por 10.000 nacidos vivos para México y de 3,7 afectados por 10.000 nacimientos en Finlandia, indicando que los polimorfismos en la MTHFR explican una variación del 18% en las tasas entre ambos países.(5)

El origen de la malformación depende de mecanismos celulares que integren el ácido fólico, como un determinante específico del desarrollo embrionario. Conjugado dentro de la patogenia de los defectos del tubo neural la vía metabólica del ácido fólico/homocisteína implica que la neurulación se vea afectada por acción directa de la carencia del ácido fólico o de su metabolismo anormal. (5)

### **Defectos del tubo neural: ácido fólico y neurulación**

Otros factores de riesgo para padecer defectos del tubo neural son el consumo de cigarrillo y alcohol, obesidad materna, diabetes, exposición embrionaria a medicamentos como antiepilépticos y metotrexato y la presencia de anticuerpos contra los receptores de folato. Los eventos comunes a los diversos factores de riesgo ambientales y genéticos, así como los polimorfismos genéticos asociados con la MTHFR, confluyen en los procesos de neurulación y en el metabolismo del folato/homocisteína. (5)

Sin embargo, en los modelos animales de defectos del tubo neural no se han encontrado defectos en el metabolismo del ácido fólico, indicando que aunque los defectos de la neurulación son los precursores de la manifestación clínica de los defectos del tubo neural y que la cinética enzimática disminuida de la MTHFR es un factor de riesgo genético-metabólico, la causa más temprana del disrafismo reside en eventos del desarrollo susceptibles a ser corregidos por la suplementación de ácido fólico tales como la supervivencia de las células neuroepiteliales por la reparación del ADN. Asimismo, el ácido fólico y la vitamina B12 (cobalamina) se relacionan con la síntesis y reparación de nucleótidos y son intermediarios en la metilación de la homocisteína. La reparación del ADN parte de la síntesis de metionina, usando cobalamina y folato. La metionina sintasa metilcobalamina dependiente cataliza la metilación de la homocisteína a metionina y la reducción del nucleótido pirimidílico desoxiuridinmonofosfato (dUMP) a desoxitimidil monofosfato (dTMP). El dUMP es el precursor del Uracilo (U) y el dTMP es el precursor de la Timina. El ARN



incorpora en su síntesis únicamente al uracilo, además de los nucleótidos esenciales Adenina (A), Guanina (G), y Citosina (C), mientras que el ADN incorpora, en vez del Uracilo (U), a la Timina (T). No obstante, en ausencia de B12 o de ácido fólico, la reducción del U y T se ve truncada, generando únicamente la producción de Uracilo. Por tanto, sin sustrato de Timina no se puede sintetizar el ADN, aumentando la concentración de ARN celular y la síntesis de proteínas, acrecentando, a su vez, su volumen sin dividirse para completar el ciclo celular. La síntesis y reparación del ADN son dependientes de la concentración del ácido fólico; por tanto, una disminución de los niveles plasmáticos disminuye la disponibilidad del nutriente intracelular, llevando a un déficit en la reparación y síntesis del ADN que disminuye el índice mitótico en los momentos críticos de la gastrulación y la neurulación. (5)

Las personas con esta variante termolábil tienen una reducción del 50% en la actividad enzimática, elevación de la homocisteína sérica, folato sérico por debajo de lo normal. Se ha informado que el suplemento con ácido fólico puede hacer que disminuya la homocisteína sérica en personas con termolabilidad de la enzima mencionada. Estudios experimentales han permitido establecer que la suplementación con esta vitamina a mujeres en etapa periconcepcional (cuatro semanas antes de la concepción hasta la duodécima semana de gestación), reduce hasta en un 50% el riesgo de que se presente un defecto del tubo neural en el producto. (5)

## **GENETICA EN MÉXICO.**

La identificación de dichos agentes o factores genéticos, aunque requieren de estudios específicos, podría ayudar a explicar la localización de áreas donde se concentran muertes por defectos del tubo neural. En relación con los factores genéticos, Mutchinick considera que la mutación C677T en el gen de la metilenoetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es un factor de riesgo asociado a DTN; refiere el mismo autor que en diferentes grupos de población europea la prevalencia del homocigoto TT para la mutación es de 9.2% en los controles y para los casos de DTN de 16.4%; señala también que encontró en mexicanos una alta prevalencia del genotipo TT que podría explicar en parte la alta prevalencia de DTN en población mexicana. Existen variaciones importantes en la prevalencia del alelo C677T del gen de MTHFR en diferentes poblaciones de América, Europa y Asia; la alta frecuencia de homocigotos TT observada en recién nacidos de México, China y otras poblaciones fue notable. Estudios de genética de población sugieren presiones evolutivas generadas por factores ambientales en que las frecuencias de los polimorfismos podrían ser resultado de interacciones gene-nutrientes.

## **DIAGNÓSTICO.**

Durante el breve periodo en el que el tubo neural se encuentra abierto en sus dos extremos, este se comunica libremente con la cavidad amniótica. Cuando ocurre un defecto del tubo neural, sustancias fetales tales como  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) y acetilcolinesterasa, son excretadas al líquido amniótico, lo que permite

detectarlas a manera de marcadores bioquímicos para defectos del tubo neural, tanto en el propio líquido como en el suero de la madre. Cuando hay concentraciones elevadas de AFP o cuando un examen ultrasonográfico ordinario lleva a sospechar la presencia de defectos congénitos, se requiere una prueba con ultrasonografía de alta resolución para poder hacer el diagnóstico definitivo y específico de un DTN. (4)

La alfafetoproteína es una glicoproteína, secretada por el saco vitelino y el hígado del feto. La concentración de alfafetoproteína en el suero fetal es 150 a 200 veces mayor que la concentración en el líquido amniótico. La alfafetoproteína se encuentra aumentada en presencia de defectos del tubo neural abiertos, tanto en líquido amniótico como en sangre materna. En los defectos del tubo neural cerrado (representan aproximadamente 10% de los defectos del tubo neural), no se presenta aumento en los niveles de alfafetoproteína, por lo que la detección bioquímica resultara en todos los casos negativa. La tasa de detección para anencefalia es mayor del 95%, para los defectos del tubo neural abierto entre 65 y 80% y la tasa de falsos positivos entre 1 y 3%. (11)

Por ultrasonografía transabdominal, la columna vertebral fetal puede ser claramente visible a partir de las 16 semanas de gestación, mediante cortes coronales, transversos y sagitales.

Las espinas bifidas abiertas pueden estar asociadas a otros defectos congénitos como cardiopatías (3,7 %), atresia anal (2,4 %), anomalías renales (2,1 %), defectos de pared anterior (1,8 %) y defectos faciales (1,4 %). También pueden verse incluidas en síndromes genéticos bien conocidos como el de bandas amnióticas (SBA), donde están presentes -además- los defectos de miembros tipo amputación y defectos faciales. La Pentología de Cantrell, en el cual se aprecian defectos de pared anterior y esternón, cardiopatías congénitas; el Síndrome de Child con defectos faciales y cardiopatías congénitas y el Síndrome de Meckel-Gruber, con polidactilia posaxial (75 %), encefalocele posterior (80 %) y displasia renal quística (95 %), que constituyen anomalías constantes en este síndrome. Los DTN pueden asociarse entre sí con alta frecuencia, como es el caso de la anencefalia y el encefalocele, donde la espina bífida está presente en 50 % de los casos.

En el segundo trimestre, el screening para la detección de un DTN es facilitado por la presencia de los signos del «limón» y de la «banana». El signo del «limón» se objetiva en el corte del diámetro biparietal y es debido al aplanamiento de los huesos frontales. El signo de la «banana» hace referencia a una forma anómala de los hemisferios cerebelosos que presentan una forma cóncava anteriormente y la cisterna magna se encuentra obliterada. Ambos signos son debidos a la herniación del cerebelo debida a la hipotensión a nivel del espacio subaracnoideo como consecuencia de la fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR) a la cavidad amniótica. (7)

Ultrasonidos realizados en el primer trimestre de del embarazo suelen reportar tasas de detección superiores al 90% para anencefalia y 80% para encefalocele, las tasas más bajas son para espina bífida que reporta 44%. En los ultrasonidos realizados en el segundo trimestre mejora la detección de espina bífida a 92-95%. (11)

## **TRATAMIENTO**

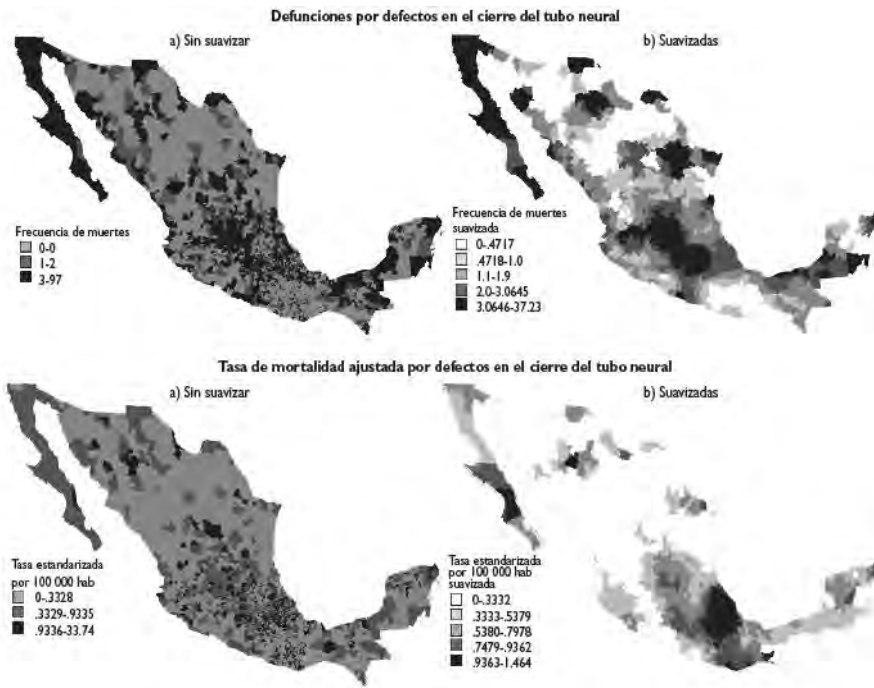
En el caso de mielomeningocele, desde hace unos 20 años se trabaja en su reparación intrauterina, para prevenir la hidrocefalia y la malformación de Chiari II y preservar la funcionalidad de las raíces nerviosas desprotegidas. Las primeras publicaciones ya comprobaban una disminución en la tasa de hidrocefalia y malformación de Chiari, pero sin conseguir disminuir completamente las secuelas. Fueron publicados los resultados, en el New England Journal of Medicine en marzo de 2011. Mostrando que los recién nacidos operados prenatalmente necesitaban menos derivaciones ventrículo-peritoneales sin reportar una importante morbilidad materna. (7)

¿Qué influencia tuvo la corrección intraútero del mielomeningocele sobre la capacidad de deambulación? En los casos de cirugía prenatal la valoración motora postnatal de las extremidades inferiores fue mejor que la esperada según el nivel anatómico de falta de fusión del arcos posterior vertebral, mientras que en los casos de reparación postnatal, el nivel neurológico fue peor que el nivel de lesión anatómico. Este hecho unido a que el grupo de corrección postnatal presentaba niveles anatómicos de lesión más bajos (porcentaje significativamente superior de casos inferiores o iguales a L3) permitió a los autores concluir que la cirugía prenatal mejoraba los resultados motores a los 30 meses de vida.(7)

## **MORTALIDAD EN PACIENTES CON DEFECTO DE TUBO NEURAL EN MÉXICO.**

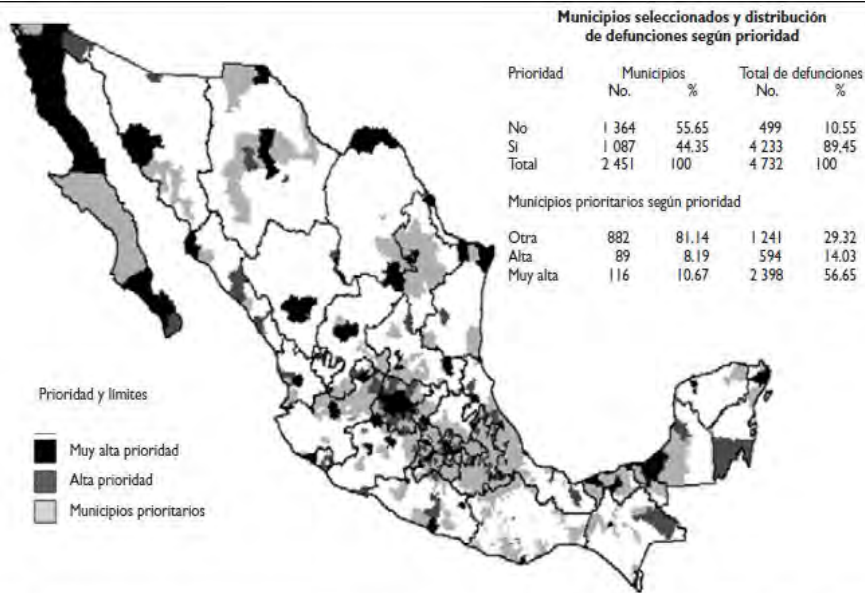
En México, los DTN se encuentran dentro de las diez primeras causas de mortalidad en niños menores de 14 años de edad en los años 2000 a 2005 y 2007, y las principales patologías son la anencefalia, y malformaciones similares, y espina bífida.<sup>4</sup> Se estima además una frecuencia aproximada de 20.28 por 10000 nacidos vivos de las tres formas principales de DTN, de lo que deriva que México tenga una prevalencia más elevada en comparación con otros países de Sudamérica.<sup>5</sup> Alfaro y colaboradores reportaron en su estudio una prevalencia de 14 por 10000 nacimientos en una muestra de 56 926 nacimientos atendidos en un hospital público. (8)

Las defunciones por DTN representaron entre 39.63 y 56.91% de los defectos del sistema nervioso. La tasa descendió 59%. De las muertes, entre 86 y 93% correspondieron a menores de 5 años. La tasa en menores de 1 año descendió 51%; en los de 1 a 4 años, 60%. 205 municipios resultaron de alta prioridad, concentrando 63.23% de fallecimientos. El índice Kappa entre municipios prioritarios DAN/DTN fue 0.75. (8)



Fuente: Elaboración propia con base en datos de mortalidad, y bases de datos dinámicas de la SS y en el Censo de Población y Vivienda de 2000 y los Contec de Población de 1995 y 2004 del INEGI

**FIGURA 1. DEFUNCIONES Y TASA DE MORTALIDAD AJUSTADA POR DEFECTOS EN EL CIERRE DEL TUBO NEURAL EN MENORES DE CINCO AÑOS DE EDAD. MÉXICO 1998-2006**



Fuente: Elaboración propia con base en criterios de prioridad. Mortalidad, bases de datos dinámicas de la SS. Censo de Población y Vivienda 2000. Censos de Población de 1995 y 2004. INEGI

**FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN ESPACIAL DE LOS MUNICIPIOS PRIORITARIOS. MORTALIDAD POR DEFECTOS EN EL CIERRE DEL TUBO NEURAL EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS. MÉXICO 1998-2006**

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los diagnósticos más frecuentes en niños con defectos de tubo neural en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante los años 2016-2017?

## **HIPOTESIS**

Se estima que según las estadísticas nacionales (Cuadro 1), habrá un descenso de los casos de niños con defectos de tubo neural y craneofaciales, con mayor número de casos con labio y paladar hendido, seguido de mielomeningocele y en tercer lugar anencefalia, como patologías más frecuentes. A nivel estatal habrá una tendencia a la reducción o mantenimiento del número de casos en los años consignados a este estudio, registrados en el hospital infantil del estado de Sonora; empíricamente, esperamos más casos de mielomeningocele, seguidos de labio y paladar hendido, siendo Hermosillo el primer lugar de casos referidos al hospital, clasificándose como locales; por lo menos la mitad de los casos reportados a nivel estatal serán reportados de HIES. Como principales factores de riesgo tendremos ingesta inadecuada de ácido fólico, edad materna, familiares de primer grado con defectos de tubo neural o craneofaciales previos, y uso o contacto con sustancias nocivas. Con una mortalidad del 15%, consignado en múltiples series, dependiendo del grado de defecto.

## **OBJETIVOS GENERALES.**

Identificar los principales diagnósticos de niños con defectos de tubo neural en el Hospital infantil del Estado de Sonora entre los años 2016-2017.

Con el presente análisis se pretende dar a conocer la situación actual de la vigilancia epidemiológica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, y al mismo tiempo implementar medidas preventivas para una mejor cobertura local, y reducir el número de casos, y en lo ya diagnosticados la morbilidad y mortalidad. Se detectarán los casos de DTN, clasificación de casos, análisis de defunciones, evaluación de indicadores pregestacionales, entre ambos grupos por año. Como principal motivo el implementar programas con mejor prevención, con detección de factores de riesgo, un buen control, tratamiento y seguimiento.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Describir los diagnósticos y características clínicas de los niños con defectos del tubo neural en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido del 2016-2017.
2. Comparar factores de riesgo, principalmente pregestacionales y gestacionales en esta población.
3. Describir la mortalidad asociada en los niños con defectos del tubo neural en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).
4. Asociación del uso de ácido fólico con desarrollo de defectos del tubo neural.

5. Conocer la distribución geográfica, con el lugar de residencia de la madre con hijos con diagnóstico de defectos de tubo neural atendidos en Hospital Infantil del estado de Sonora.
6. La tasa de mortalidad por defectos del tubo neural en los últimos dos años.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se desconoce las características clínicas de los niños afectados por defectos del tubo neural en nuestro hospital en los últimos años, así como la relación de los factores de riesgo implicados en esta población. La mortalidad implicada en el grado de afección de sistema nervioso central, relacionada directamente con la sobrevida. Los resultados nos orientarán hacia una mejor detección de grupos de riesgo, prevención, y asociación de factores ambientales; y la posibilidad de poder iniciar una búsqueda de factores genético-metabólicos en la población.

## **JUSTIFICACIÓN**

Los defectos al nacimiento y particularmente los Defectos del Tubo Neural, son un importante problema de salud pública en México, tanto por las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, como por las graves secuelas que ocasionan en el individuo una gran discapacidad, aunando la importante carga emocional y económica que imponen en la familia.

Aunque se han realizado numerosos estudios, las causas precisas de los defectos del tubo neural aún son desconocidas, sin embargo se ha detectado la asociación de un gran número de factores de riesgo con este tipo de padecimientos. Entre los más importantes se encuentran: radiaciones, algunos fármacos tales como los antiepilépticos como el ácido valpróico y carbamazepina, por mencionar algunos, trastornos de la nutrición, sustancias químicas y determinantes genéticos, plaguicidas entre otros, se podrán identificar las zonas y poblaciones más vulnerables de los pacientes referidos a nuestro hospital, para así tomar medidas para salvaguardar su salud.

## **MARCO METODOLÓGICO**

Se realizó un estudio transversal, de tipo descriptivo, retrospectivo y observacional, los datos son recabados de bases de datos del servicio de epidemiología, a su vez obtenidos de entrevista directa hacia la madre de los recién nacidos afectados, ya con diagnóstico de defecto del tubo neural, en el servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, en un periodo comprendido desde el 1ro de Enero del 2016 al 31 de Diciembre del 2017. A su vez se obtuvieron datos de SUIVE de los últimos 5 años, para poder realizar comparaciones entre los defectos de reporte epidemiológico, incluidos los siguientes: Anencefalia, Espina bífida, labio y paladar hendido y encefalocele.

Las variables y datos recabados obtenidos del interrogatorio, son de características pregestacionales, gestacionales y perinatales, es decir, los relacionados con el estado previo al nacimiento, con enfoque materno, y los perinatales, asociados al estado de bienestar del recién nacido, se registrarán los siguientes: (1)defecto de tubo neural diagnosticado al nacimiento y durante su estancia en neonatología, (2)mortalidad, (3)sexo del recién nacido, (4) peso al nacimiento,(5) edad materna y paterna, (6) escolaridad materna y paterna, (7)presencia de alcoholismo, (8) tabaquismo o (9)toxicomanías, (10)ingesta de ácido fólico, (11)inicio de la ingesta de ácido fólico, (12)antecedentes personales patológicos de los padres como: enfermedades crónico degenerativas o (13)familiar de primera línea con defectos de tubo neural previos, número de gesta,(14) ingesta de medicamentos o (15)exposición a tóxicos durante la gestación o 3 meses previos a la concepción, (16) infecciones durante el embarazo y (17) control prenatal. Se identificarán las zonas con mayor referencia de defectos del tubo neural en Sonora al Hospital Infantil del Estado. Se registraron 46 casos durante dos años, de los cuales se colectan los datos y variables anteriormente mencionadas, para su correlación. Se utilizó el programa Excel para realizar gráficas y porcentajes especificados para dar resultados.

## RESULTADOS, ANALISIS Y DISCUSIÓN.

Se reportaron 46 casos en los últimos dos años en el servicio de neonatología del Hospital Infantil del estado de Sonora, de los cuales 25 correspondieron al año 2016 y 21 casos al año 2017, cotejando los casos que se reportaron a nivel nacional en Sonora obtenemos que el 37% de los casos totales en Sonora fueron registro de nuestro hospital en el 2016 (Fig. 1) y el 31% de los casos totales reportados en el 2017 (Fig. 2), cifra menor de la esperada al ser un centro de referencia estatal y regional.

**Porcentaje de DTN con diagnóstico en HIES 2017**

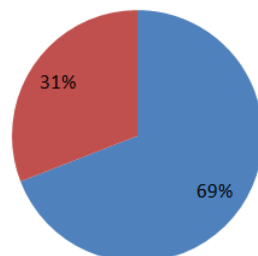


Figura 2

**Porcentaje de DTN con diagnóstico en HIES 2016**

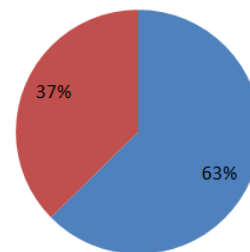


Figura 1

A nivel federal los casos reportados en HIES de DTN y defectos craneofaciales, completaron el 1% del total de los casos, mismo porcentaje acumulado por cada una de las patologías de reporte epidemiológico obligatorio, incluidas: anencefalia con el 2%, espina bífida con el 2%, encefalocele con el 1% y labio y paladar hendido con el 2%. (Figura 3)

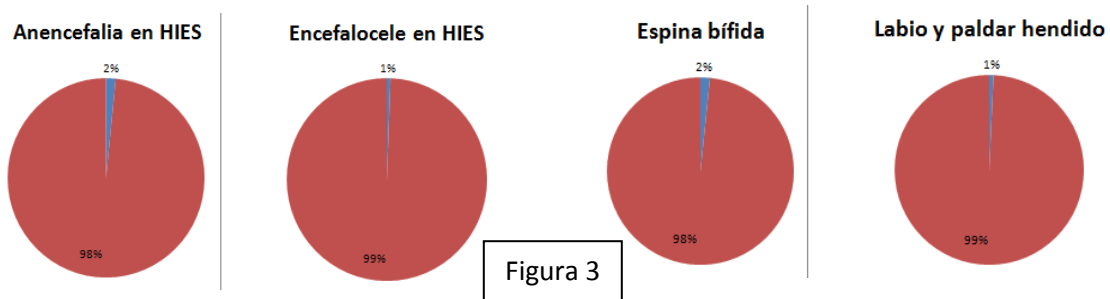


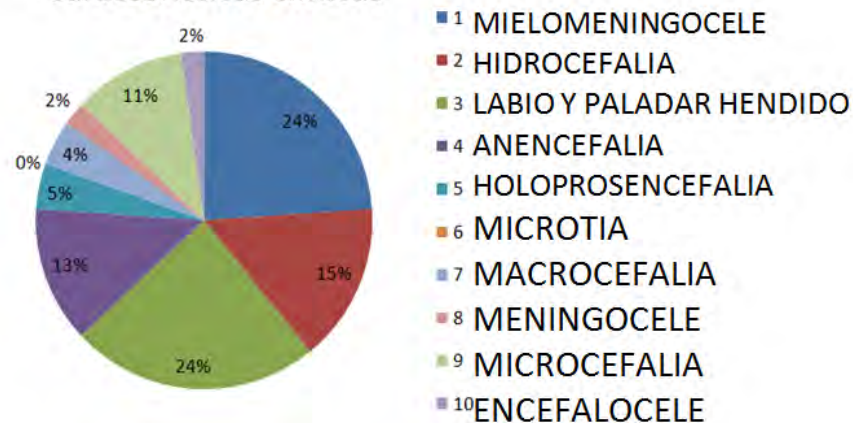
Figura 3

Con un total de 25 casos de DTN en el año 2016 y 7,124 nacidos vivos en el Hospital Infantil de Sonora obtenemos 3.5 casos por cada 1,000 nacimientos, con una tasa de incidencia de 0.35. En el 2017 con 21 casos reportados, y con 6,633 recién nacidos vivos en el hospital, tenemos un total de 3.1 casos por cada 1,000 nacimientos, con una tasa de incidencia de 0.31.

Al igual que los casos de DTN registrados a nivel estatal, y a diferencia de los casos presentados a nivel federal, en donde fue el labio y paladar hendido el más prevalente; en nuestro hospital la patología más frecuente es espina bífida con 12 casos durante los últimos 2 años, seguida de labio y paladar hendido con 11 casos, en tercer lugar la anencefalia con 6 casos, y por último el encefalocele con un caso reportado, estos son de reporte obligatorio, sin embargo los casos de hidrocefalia fueron más frecuentes que la anencefalia y el encefalocele, registrando 7 casos, seguidos de casos con microcefalia con 5 niños afectados. (Figura 4)

### Defectos de tubo neural Características clínicas

Figura 4





Seis de estos casos, tuvieron presentaciones combinadas, con más de un defecto, completando un 13%; el total de estos niños afectados por hidrocefalia, cuatro presentaron una combinación de mielomeningocele e hidrocefalia, trastornos frecuentemente correlacionados, hasta en un 80% de los casos en algunas literaturas, y cabe mencionar prevenible con intervención intrauterina. El resto de las presentaciones clínicas se asociaron con holoprosencefalia y microtia, junto a la hidrocefalia.

Se presentaron mayor número de casos en primavera y otoño, en los meses correspondientes a Abril el primer pico con 6 casos al mes durante los 2 años, y posteriormente otro pico en agosto y septiembre de hasta 8 casos en cada mes, volviendo a declinar en el resto de los meses con un promedio de 2 casos por mes. (Figura 5)

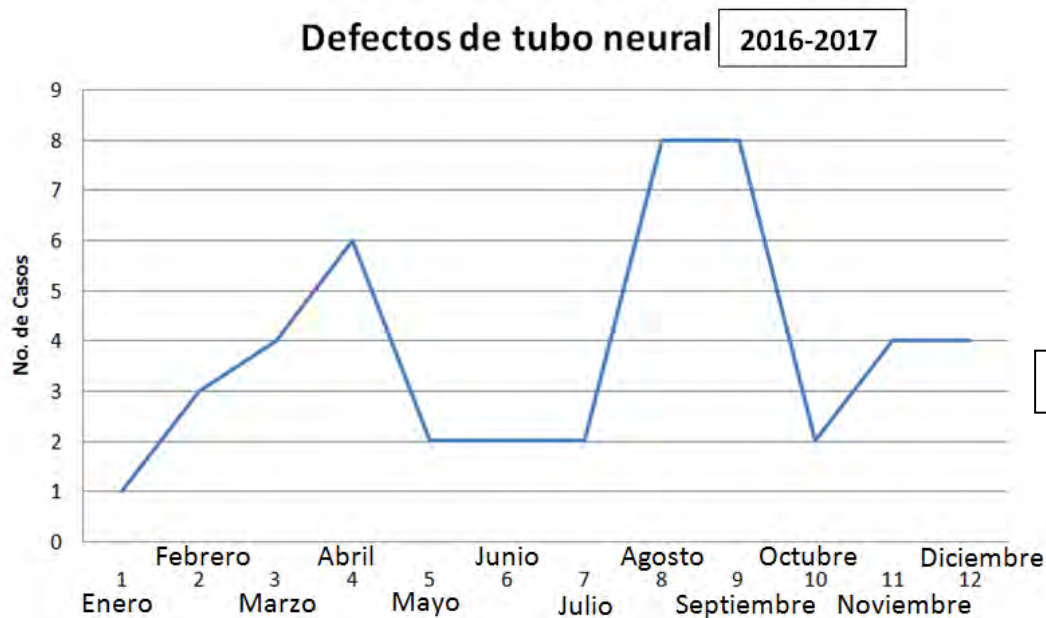


Figura 5

Las ciudades con mayor número de casos con esta patología fueron en primer lugar Hermosillo, Sonora, con el 57% de los casos, en segundo lugar tenemos a Nogales y Navojoa con el 7% de los casos y en tercer lugar a Puerto Peñasco y Guaymas con el 5% de los casos, de estas cinco ciudades se refieren el 81% del total de casos, el resto en ciudades distribuidas al norte, sur y sin encontrar una zona específica de brote de casos en estos últimos 2 años, el resto de las ciudades están plasmadas en la figura 6, en donde se refirieron 1 a 2 casos por sector. En la figura 6 y 7 observamos cómo se encuentran distribuidos demográficamente, equitativamente por número de casos al sur un 12%, al norte un 12% y en la zona central un mayor número de casos en Hermosillo, continuamos en busca de otros factores de riesgo relacionados a vivienda urbana y asociados a población como factores genéticos.

## Defectos de Tubo Neural

ORIGEN/LOCALIZACION

Figura 6

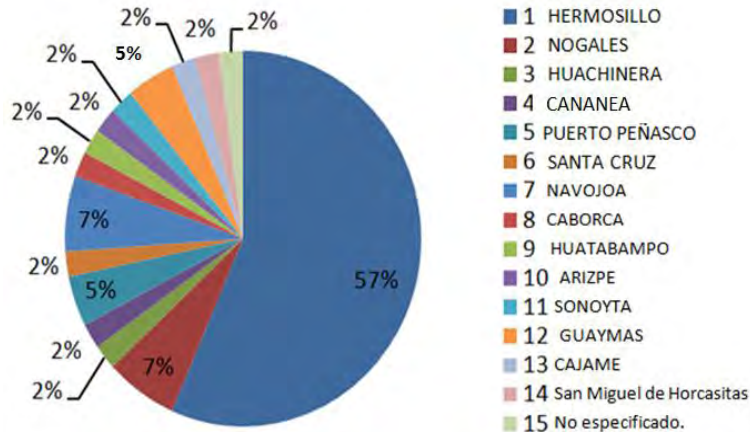


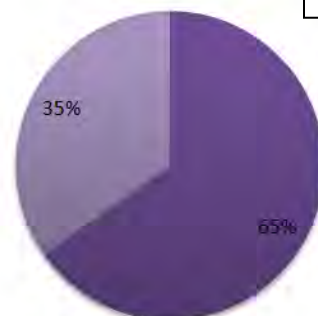
Figura 7



En cuanto a la mortalidad reportada en este grupo fue del 35%, 16 pacientes fallecieron. Los 6 recién nacidos con diagnóstico de anencefalia, 3 casos de labio y paladar hendido, 3 con hidrocefalia, 2 con espina bífida, 1 con microcefalia y 1 con holoprosencefalia. (Figura 8) Teniendo una tasa de mortalidad del 0.75 en el 2017 y una tasa de mortalidad del 1.5 en el 2016. Con mayor número de anencefalias el año 2016 razón por lo que aumenta la tasa de mortalidad en dicho año.

## Mortalidad de DTN en HIES

Figura 8



Distribución de factores de riesgo de los padres de casos de DTN, en HIES. En los años 2016-2017.

Factores	Maternos	Paternos
Edad años (mediana)		
< 18	13.04%	6.52%
19-34	76.09%	60.87%
35-40	8.70%	10.87%
> 40	2.17%	13.04%
Se desconoce	0%	8.70%
Primigestas	36.96%	
Secundigestas	26.09%	
Multigesta	36.96%	
Escolaridad:		
SECUNDARIA	39.13%	34.78%
PREPARATORIA	43.48%	30.43%
CARRERA	4.35%	2.17%
TECNICA	2.17%	6.52%
LICENCIATURA	8.70%	8.70%
PRIMARIA	2.17%	0%
NULA	0%	17.39%
SE DESCONOCE		
Ocupación:		
HOGAR	91.30%	0%
COMERCIANTE	2.17%	6.52%
JORNALERO	4.35%	13.04%
EMPLEADO	2.17%	80.43%
Adicciones:		
ALCOHOLISMO	17.3%	45.56%
TABAQUISMO	15.22%	28.26%
MARIHUANA	0%	6.52%
METANFETAMINAS	0%	4.35%
Antecedentes de hijo anterior con DTN		
Parentesco con pareja	0%	
Familiares con DTN	10.8%	8.6%
Uso de ácido fólico		
NO TOMO	10.87%	100%
1ER TRIMESTRE	60.87%	
DESPUES 1ER TRIMESTRE	21.74%	
POR LO MENOS 3 MESES PREVIOS A GESTACIÓN	6.52%	
Control prenatal:		
1-4 consultas	28.26%	***

> 5 consultas	69.57%	
Ninguna	2.17%	
Contacto con tóxicos		
NEGADOS	87%	
PLAGUICIDAS PADRE	6.50%	
PAGUICIDAS AMBOS	4.30%	
PADRES	2.10%	
PLAGUICIDAS MADRE		
Diagnostico prenatal		
Sin diagnóstico	36.90%	***
US 1er trimestre	15.20%	
US 2do trimestre	21.70%	
US 3er trimestre	26.00%	
Infecciones durante gestación		
Negadas		***
Infección de vías urinarias en el 1er trimestre	36.90%	
Infección de vías urinarias en el 2do trimestre	26.00%	
Infección de vías urinarias en el 3er trimestre	15.20%	
Infección por VPH	15.20%	
Cervicovaginitis en el 1er trimestre	2.10%	
Cervicovaginitis en el 3er trimestre	2.10%	
Corioamnioitis	6.50%	
Fiebre durante la gestación:		
No presentó	82.6%	
En el 1er trimestre	4.3%	
Después del primer trimestre	13%	

Las características de la madre fueron las siguientes: una edad materna de entre 19-34 años en un 76%, en edad fértil, sin riesgo aparente en cuanto a la edad, siguiendo con adolescentes menores de 18 años en un 13%, y el último grupo lo formaron madre añosas, mayores de 35 años en un 10%, la edad del padre lo conformó el mismo grupo en un 61% con edades de 19-34 años, en este caso el siguiente grupo lo obtuvieron padres con edad mayor de 35 años en un 24%.

Resultó un mismo número de madres primigestas y multigestas con un 37% cada grupo, y el resto secundigestas. El 43% de las madres tiene escolaridad preparatoria, seguidas de escolaridad secundaria en un 39%. Los padres presentaron educación similar con escolaridad secundaria en un 34% y preparatoria en un 30%.

El 91% de las madres se dedican al hogar, el 8.6% están empleadas, siendo de riesgo un 4.35% de oficio jornaleras por su exposición a pesticidas. El 80% de los padres, el 99.4% de los padres tienen empleo, con un 13% en riesgo por oficio jornalero.

En cuanto a adicciones, el 17.3% de la madres tuvieron ingesta de alcohol durante su embarazo, el 15% utilizaron tabaco, y todas negaron toxicomanías y otras drogas. En cuanto a los padres el 45% tenía ingesta de alcohol, tabaquismo el 28%, uso de Cannabis el 6.5% y uso de metanfetaminas en un 4%, en estos casos, en donde el padre o la madre presentaron adicciones, el defecto de tubo neural más frecuentemente presentado fue la hidrocefalia con 6 casos, la espina bífida con 5 casos y el labio y paladar hendido con 6 casos. En 28 de los casos registrados por lo menos uno de los padres tenía algún tipo de adicción, un 60.8%.

Ninguno de los padres tenía parentesco, negaron al interrogatorio consanguinidad. Uno de los factores de riesgo más importantes familiares de primera línea con DTN, obtuvimos que el 11% de las madres tenía el antecedente de hijos con defectos de tubo neural o defectos craneofaciales y familiares de primera línea, el 8% de los padres presentaron el mismo antecedente.

Dentro de los factores ambientales la ingesta de ácido fólico, comentado previamente, es uno de los de mayor asociación con estos defectos, en nuestro grupo: el 11% tuvo ingesta nula de esta sustancia, la mayoría lo ingirieron en el primer trimestre en un 61%, el 22% lo ingirió después del primer trimestre y el 2% previo a 3 meses de la gestación.

Cabe mencionar que de los 6 casos de anencefalia reportados 3 casos correspondieron a las pacientes que tuvieron ingesta de ácido fólico posterior al primer trimestre y 2 casos a madres que tuvieron ingesta nula de dicho sustrato. Este grupo de 15 mujeres corresponden al 32.6% del total, con los casos de defectos de tubo neural más graves e incompatibles con la vida.

Aún cuando el 70% de las mujeres tenían un adecuado control prenatal con más de 5 consultas, el 37% de estos niños no tenían diagnóstico, el 22% se realizó en el 2do trimestre, el 26% en el tercer trimestre y solo el 15% en el primer trimestre.

Las infecciones en vías urinarias en el primer trimestre se asociaron en un 30% a defectos del tubo neural, en primer lugar a casos de hidrocefalia (4 casos), en segunda instancia a labio y paladar hendido (3 casos), espina bífida (3 casos), anencefalia (2 casos) y a encefalocele (1). De los 8 casos reportados con fiebre durante la gestación solo uno se relacionó con microcefalia durante el embarazo, sin tener reporte o sintomatología positiva a virus de zika.

## **CONCLUSION.**

El número de casos de defectos de tubo neural, y defectos craneofaciales en nuestro hospital se han mantenido una tendencia plana los últimos dos años, se presentan alrededor de los 23 pacientes por año. El DTN más frecuentemente atendido es la espina bífida o mielomeningocele, y posteriormente el labio y paladar hendido. El 66% de las madres encuestadas tuvo ingesta de ácido fólico en primer trimestre, y previo a 3 meses. Cabe puntualizar que del total de los niños con diagnóstico de anencefalia sus madres tuvieron nula ingesta de este metabolito, defecto grave e incompatible con la vida. Se sugiere una mejor cobertura en la población para que grupos poblacionales más vulnerables tengan acceso a ácido fólico o alimentos que contengan el mismo. La prevención es la solución. Los casos atendidos a HIES son en su mayoría de Hermosillo, Sonora, los casos se mantuvieron concentrados al centro del estado, al norte de Sonora con mayor referencia de las ciudades de Nogales y Puerto Peñasco, y al sur de Sonora por Navjoa y Guaymas. Queda pendiente la búsqueda de un factor en la población Hermosillense, para la generación de estos defectos, ya que solo 9 de un total 46 de estas pacientes, no tuvieron ingesta adecuada de ácido fólico. Los meses de mayor presentación de casos fueron en Agosto-Septiembre y Abril, registrando hasta 8 casos por mes.

Por otro lado causa preocupación el número de casos que no son diagnosticados durante la gestación, el 37% se mantuvieron sin diagnóstico hasta el nacimiento, y solo el 15% con diagnóstico desde el 1er trimestre, esto en conjunto aumenta la morbi-mortalidad del recién nacido, generando mayor estancia intrahospitalaria, más tiempo transcurrido hasta el inicio de intervención quirúrgica de ser necesaria, y globalmente más costos hospitalarios. Se sugiere una intervención más temprana por parte de un equipo multidisciplinario, en donde una valoración global, completa y persistente de neurocirugía, es fundamental para la evolución de estos niños. En HIES 1 de cada 3 niños con diagnóstico de defectos de tubo neural fallece. Los defectos de tubo neural es una enfermedad impactante para los padres y trabajador de la salud, con intervención de múltiples disciplinas, de alta morbi-mortalidad, que merece la atención de diferentes métodos de prevención, tanto para generar menor número de casos, al igual que mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Margeris Yanes Calderón, Marleni Mesa Suárez, Damaris Marrero Escobedo, Defecto del tubo neural, *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2017;43(1).
2. Jk
3. Mario Cortés Ramírez, Abril Violeta Muñoz Torres, Dario Alaniz Cuevas, Leyla Camarillo Blancarte, et al, Lineamientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de los defectos del tubo neural y craneofaciales. Abril 2017, México, Distrito Federal.
4. Dr.Arturo Mancebo-Hernández, Dra. Aurora González-Rivera, Dra. Lidia Díaz-Omaña, Dra. Maribel López-Alquicira, et al, Defectos del tubo neural. Panorama epidemiológico en México, *Acta Pediatr Mex* 2008; 29(1):41-47.
5. Fernando Suárez-Obando MD, Adriana Ordoñez-Vásquez, M.Phil, Ignacio Zárate MD, et al, Defectos del tubo neural y ácido fólico: Patogenia, metabolismo y desarrollo, *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 61 No. 1 • 2010 • (49-60)*.
6. Notificación semanal en el SUAVE y publicación de la información de manera semanal y anual, mediante boletín epidemiológico y monografías.
7. Elena Carreras, Anna Maroto, Silvia Arévalo, Carlota Rodó, César Galo García-Fontechab, et al, Tratamiento prenatal del mielomeningocele, *sociación Española de Diagnóstico Prenatal*. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved, *diagn prenatal*. 2012;23(4):148–153
8. Javier Valdés-Hernández, Sonia Canún-Serrano, Aldelmo E Reyes-Pablo, Eduardo Navarrete-Hernández, et al, Mortalidad por defectos en el cierre del tubo neural en menores de 5 años de edad en México de 1998 a 2006, *Salud pública Méx* vol.52 no.4 Cuernavaca jul./ago. 2010.
9. National Institute of neurological disorders and stroke.
10. Guía práctica clínica: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de espina bífida en niños.
11. Prevención y Detección de la Anencefalia. México: Secretaría de Salud; Fecha de publicación: 5 de octubre de 2015.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Andrea Lizbeth Avendaño León
Teléfono	6861071768
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Número de cuenta	514210908
2. Datos del Director	
Director de tesis	Dr. José Luis Alomía Zegarra
Número de páginas	30p
Año	2018