



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
ESPECIALIDAD EN:
GENÉTICA MÉDICA

ANÁLISIS CLÍNICO EN UNA SERIE DE
PACIENTES MEXICANOS CON DEFECTOS
DE CIERRE DE TUBO NEURAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN

GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A:

DRA. BEATRIZ MACÍAS GUTIERREZ

PROFESOR TITULAR: Dr. en C. MARGARITA VALDÉS FLORES

ASESOR: Dr. en C. ANTONIO MIRANDA DUARTE



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Por darme fortaleza cada vez que me sentía sin ella y ser mi compañero cada momento.

A mi madre: Por su apoyo incondicional en cada paso de mi preparación profesional y por alentarme en todo momento.

A mi padre: Por haber sido mi ejemplo para llegar hasta aquí.

A mis hermanos: Por ser mi compañía en los mejores años de mi vida.

A todos mis niños: Por ser la alegría en días difíciles.

A mis maestros: Por compartir sus experiencias tanto profesionales como de la vida, en especial a Chonito (por su paciencia) y a la Doctora Arenas.

A mis compañeros: Por acompañarme en este difícil camino y brindarme su amistad.

A Lety y a Fede: Por su inmensa paciencia y su apoyo en incontables ocasiones. *Los quiero.*

A mis amigos de toda la vida que han estado junto a mí todos estos años.

A las personas que me dejaron una enseñanza al pasar por mi vida.

DEDICATORIA

A MI MADRE

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
I.- ANTECEDENTES.....	1
1.1 LAS MALFORMACIONES CONGENITRAS.....	1
1.2 DESARROLLO EMBRIONARIO DEL TUBO NEURAL.....	5
1.3 DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL.....	13
II.- JUSTIFICACION.....	48
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, PROBLEMA, HIPOTESIS Y OBJETIVO.....	49
IV.- MATERIAL Y METODOS.....	50
V.- RESULTADOS.....	52
VI.- DISCUSIÓN.....	64
VII.- CONCLUSIONES.....	67
VIII.- ANEXO.....	68
IX.- BIBLIOGRAFIA.....	75

ANTECEDENTES

LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS.

Las malformaciones congénitas son defectos estructurales de órganos o tejidos que resultan de alteraciones del desarrollo embrionario normal. Los procesos patológicos pueden ser intrínsecos, extrínsecos o una combinación de ambos. Existe un estrecho periodo de vulnerabilidad durante el cual los procesos del desarrollo pueden verse afectados; la mayoría de las estructuras corporales se forman entre la segunda y octava semanas de la gestación. La frecuencia de las malformaciones congénitas externas en la mayoría de las poblaciones estudiadas es de alrededor de 2-3% en recién nacidos vivos y en recién nacidos muertos es del 15-20%. La cifra de 2% se eleva aproximadamente 0.5% si se incluyen los defectos internos y cerca de 3.5% si se consideran tanto recién nacidos vivos como recién nacidos muertos. Recientemente, las malformaciones han surgido como la causa más común de muerte durante el primer año de vida, en países en vías de desarrollo (Harold K, 2003; Stevenson R., 2006).

Las malformaciones pueden ser mayores o menores. Una malformación se considera mayor cuando es incompatible con la vida, cuando requiere manejo quirúrgico o médico inmediatamente después del nacimiento o cuando compromete seriamente las capacidades del individuo para desempeñarse adecuadamente en la sociedad. Las malformaciones menores habitualmente no tienen estas implicaciones médicas y si las tienen son de menor importancia. La

presencia de dos o más anomalías menores es indicativa de la presencia de un defecto mayor o un síndrome (Stevenson R, 2006).

NOMENCLATURA DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO.

Es fundamental una terminología uniforme para un adecuado abordaje de los defectos al nacimiento. De acuerdo a las diferencias patogénicas de los defectos al nacimiento, se han establecido los siguientes términos:

Malformación: se define como un defecto morfológico en el cual existe una alteración intrínseca del tejido afectado (Harold K, 2003; Stevenson R., 2006).

Deformación: es la alteración en la forma o posición de un órgano o región anatómica, causada por fuerzas mecánicas anormales extrínsecas o funcionales, siendo el tejido afectado intrínsecamente normal (Harold K, 2003; Stevenson R., 2006).

Disrupción: es la falta de continuidad anatómica de uno o varios tejidos específicos (Harold K, 2003; Stevenson R., 2006).

Síndrome: se refiere a un grupo de características que aparecen juntas en múltiples individuos, también implica que el conjunto de características tiene una etiología específica común. El uso del término indica que se ha hecho un diagnóstico específico y que se conoce la historia natural y el riesgo de recurrencia (Harold K, 2003; Stevenson R., 2006).

Asociación: se refiere a la ocurrencia no al azar de dos o más anomalías que ocurren con más frecuencia de lo esperado y no se conoce la etiología de éstas (Harold K, 2003; Stevenson R., 2006).

Secuencia: conjunto de múltiples anomalías ocasionadas por una alteración primaria que desencadena una serie de eventos en cascada y que altera el desarrollo de otras áreas o campos del desarrollo (Harold K, 2003; Stevenson R., 2006).

Displasia: La estructura celular o células agrupadas en tejidos, están desorganizados (Harold K, 2003; Stevenson R., 2006).

Los diferentes defectos al nacimiento pueden clasificarse en una de estas categorías con base en el estadio del desarrollo en el cual la alteración tomó lugar y el proceso que causó el cambio o el resultado final.

En la tabla 1 se muestra la frecuencia de diversos defectos al nacimiento en diferentes regiones geográficas.

Tabla 1. Prevalencia de malformaciones mayores.

	*USA: Atlanta	+USA: California	>Canadá	Regiones con alta prevalencia	Regiones con baja prevalencia
Defectos del Tubo Neural					
Anencefalia	3.6	3.7	2.1	México, Sudamérica	Italia, Sudáfrica
Espina bífida	3.8	4.3	6.3	México, Sudamérica	España, Inglaterra/país de Gales
Encefalocele	1.6	0.9	1.4	México, Sudamérica	España, Noruega.
Hidrocefalia	8.1	3.5	7.1	Sudamérica, Francia	Inglaterra/Gales, España.
Anoftalmia/microftalmia	2.9	1.2	1.1	Atlanta, Irlanda	Inglaterra/Gales, Hungría.
Anotia/Microtia	1.5	3.3		México, Sudamérica	Australia, Inglaterra/Gales.
Defectos cardiacos					
Defectos septales auriculares	25.1	19.7	23.0		
Defectos septales ventriculares	37.8	16.0	30.4		
Tetralogía de Fallot	4.2	2.6	4.2	Atlanta, Irlanda	Inglaterra/Gales
Transposición de grandes vasos	5.4	4.2	4.2	Países bajos, Francia	México, Inglaterra/Gales
Tronco arterioso	0.9	0.6	1.2		
Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	3.0	2.5	2.9	Atlanta, Francia	Inglaterra/Gales, Sudamérica
Coartación de aorta	5.1	4.0	4.8	<i>Irlanda, Atlanta</i>	<i>Gales, España.</i>
Labio hendido con o sin paladar hendido	9.0	10.4	10.7	Noruega, Japón	Sudáfrica, Canadá
Paladar hendido sin labio hendido	6.8	4.9	6.3	Malta, Finlandia	Sudáfrica
Atresia de esófago/estenosis con o sin fístula	2.0	1.2	3.4	Sudamerica, Irlanda	Inglaterra, Gales
Atresia/estenosis de recto e intestino grueso	3.7	2.5	4.5		
Hipospadias/epispadias	33.7	2.3	24.2	Israel, Republica checa	Australia, Italia.
Agenesia renal/hipoplasia	4.5	0.5	4.2	Canadá, Irlanda	México, Hungría.

Tabla 1. Prevalencia de malformaciones mayores (Continuación)

	*USA: Atlanta	+USA: California	>Canadá	Regiones con alta prevalencia	Regiones con baja prevalencia
Hernia diafragmática	2.3	2.5		Francia, Irlanda	Sudáfrica, México.
Onfalocele	2.6	1.3		Francia, Sudamérica	Gales
Defectos de reducción de extremidades (superiores)	4.1	3.7		Canadá, Francia	Sudáfrica, Japón
Defectos de reducción de extremidades (inferiores)	1.7	1.7		Canadá, Francia	Sudáfrica, Japón
Cromosomopatías					
Trisomía 13	1.5	1.1	1.2	Irlanda	Hungría
Trisomía 18	2.5	1.8	2.1	Irlanda	Hungría
Trisomía 21	12.5	10.1	12.4	Irlanda	Hungría

*Tasas de malformaciones (1996-2000) desde el nacimiento hasta los 6 años de edad por 10,000 nacidos vivos reportados por el Programa Metropolitano de Atlanta de Defectos Congénitos.

+Tasas de malformaciones (1996-2000) del nacimiento al año de edad por 10,000 nacidos vivos reportados por el Programa de Monitoreo de Defectos al Nacimiento de California.

>Tasas de malformaciones (1991-1993) del nacimiento al año de edad por 10,000 nacidos reportado por el Sistema de Supervivencia de Anomalías Congénitas de Canadá (Stevenson R, 2006).

DESARROLLO EMBRIONARIO DEL TUBO NEURAL

Los conocimientos actuales de los mecanismos morfológicos y moleculares del desarrollo del tubo neural provienen de experimentos en embriones de *Xenopus*, pollos y ratones. En años recientes ha habido avances importantes sobre el entendimiento de tales mecanismos así como en la forma en que convergen diferentes vías de señalización en la inducción de células de la cresta neural, su proceso secuencial de migración-activación, su transformación en mesénquima y sus diversos derivados morfológicos. Varios genes están

implicados en los diversos procesos celulares; sin embargo, se conoce poco respecto al complejo proceso de desarrollo del tubo neural en humanos (Padmanabhan R, 2006).

NEURULACIÓN

Neurulación primaria

El paso inicial en el cierre del tubo neural al comienzo de la tercera semana del desarrollo embrionario, se caracteriza por engrosamiento del ectodermo a nivel del nodo primitivo de Hensen caudalmente y en la placa procordal rostralmente; ésta estructura en forma de deslizador es llamada *placa neural*. Estudios en embriones de *Xenopus* llevaron a creer que el ectodermo está preprogramado hacia un destino de placa neural y que las proteínas morfogenéticas de hueso (BMPs) endógenas inhiben este sistema pasivo. Sin embargo, la inducción en vertebrados superiores parece ser un proceso más complejo, en el cual la inhibición de BMP-4 involucra una interacción con factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), Noggin, Chordin, Wnt-3, β -catenina y posiblemente calcio; los genes correspondientes parecen estar conservados a través de las especies (McInnes R, 2007, Padmanabhan R, 2006, Van der Put Natalie, 2001).

Diferentes tasas de proliferación celular, movimientos celulares y cambios en la forma de las células en la placa neural, resultan en la formación del surco neural en el plano medial y en los pliegues neurales a cada lado de éste (figura 1). A través de complejos procesos celulares favorecidos por mecanismos del mesénquima subyacente y la superficie del ectodermo suprayacente, los pliegues neurales se elevan, convergen a lo largo de la línea media dorsal y se fusionan uno con otro para formar el tubo neural; ésta fusión también involucra a la

superficie del ectodermo en los bordes de los pliegues dorsales neurales en el tubo neural (McInnes R, Padmanabhan R, 2006, 2007, Van der Put Natalie, 2001).

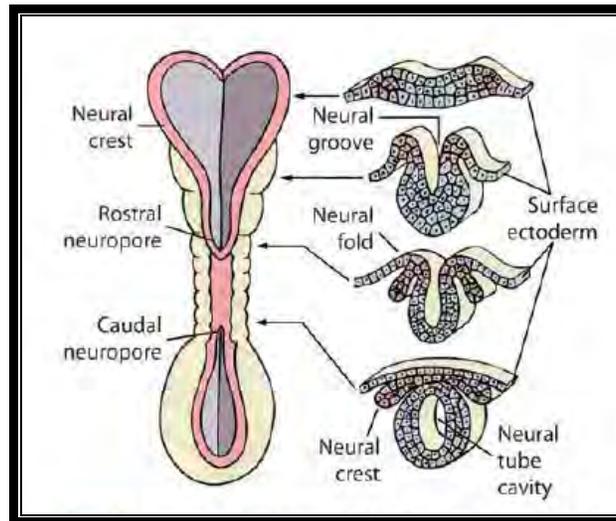


Figura 1. Tubo neural al final de la tercera semana. Los pliegues neurales han comenzado a plegarse a nivel del futuro cordón espinal. La longitud total del tubo neural en este momento del desarrollo es de 2.5 mm (Lenss S).

La cresta neural deriva del ectomesénquima en la región craneal y del mesénquima somítico en la región del tronco. Alrededor del tubo neural, se extiende debajo de la superficie del ectodermo y forma el primordio de las meninges, esqueleto axial y músculos unidos al mismo (Padmanabhan R, McInnes R, 2007, 2006, Van der Put Natalie, 2001).

Puntos de unión medial y dorsolaterales

Antes al cierre la placa neural elíptica comienza a elongarse, lo cual resulta en la formación de una estructura en forma de ojo de cerradura, con una región rostral amplia y una caudal estrecha. Este cambio notable en la forma de la placa

neural resulta de la extensión convergente (CE) y polaridad planar de la célula (PCP) e involucra varios genes. Las vías de PCP y CE se activan para establecer el patrón de polarización de tejidos así como para coordinar las complejas migraciones celulares y las divisiones celulares asimétricas durante la gastrulación y neurulación (McInnes R, 2007, Padmanabhan R, 2006, Van der Put Natalie, 2001).

La CE en la neurulación es un movimiento de las células dirigido medialmente que resulta en un alargamiento craneocaudal y un estrechamiento transversal de la placa neural. Los cambios en la placa neural se acompañan por un doblez medial, primero en el área de la futura región cervical llamado el punto de unión medio (PUM) y uno a cada lado, conocidos como puntos de unión dorsolaterales (PUDL) a lo largo de la unión entre neuroectodermo y la superficie del ectodermo. La coordinación de los cambios en la forma celular regula la formación de los puntos de unión. Estos cambios asociados con los PUDL, también incluyen un estrechamiento apical y ensanchamiento basal de las células del neuroepitelio y una concentración de proteínas del citoesqueleto bajo la membrana apical (McInnes R, 2007, Padmanabhan R, 2006).

La integridad del citoesqueleto de las células de la placa neural juega un papel importante en el proceso de formación de los puntos de unión y la convergencia de los pliegues neurales en la línea media dorsal. Los mecanismos celulares y moleculares subyacentes de tales procesos se conocen poco. Solo 2 genes se han implicado en este proceso y ambos están relacionados con actina: *p190RhoGap*, un regulador negativo de Rho GTPasa involucrado en la regulación dinámica de actina y *Shroom*, que es una proteína de unión a actina. Estudios en

animales indican que la CE y PCP son mecanismos cruciales en el control del desarrollo del cierre del tubo neural en mamíferos. También se ha observado que *Shh* juega un importante papel como molécula de señalización extracelular durante el desarrollo del tubo neural (McInnes R, 2007, Padmanabhan R, 2006).

La elevación dorsal de los bordes de la placa neural en pliegues neurales se favorece ampliamente por una significativa proliferación y expansión del mesénquima subyacente. Estudios en modelos animales han implicado otros genes en el proceso de fusión de los pliegues neurales, tales como Ephrin-A5 y EphA7, Ephrin-B1 y moléculas de adhesión de las células neurales (N-CAM), (N)-caderina neural y (E)-caderina (McInnes R, 2007, Padmanabhan R, 2006, Shaer C, 2007).

Cierre del tubo neural.

El cierre del tubo neural incluye la aposición de los bordes dorsales de los pliegues neurales a lo largo del plano medial, al desdoblamiento epitelial en los sitios de contacto acompañado por apoptosis y la fusión del neuroepitelio. Estudios en modelos animales indican que *Shh* deriva de la notocorda y la expresión región-específica de Gli1, Gli2 y Gli3 juegan un papel crucial en los procesos controlados espacial y temporalmente de la fusión del doblez neural (McInnes R, 2007, Padmanabhan R, 2006, Van der Put Natalie, 2001).

Teorías del cierre del tubo neural.

Como resultado de diversos estudios en modelos animales y embriones humanos se han formulado varias teorías en cuanto a la naturaleza del proceso de cierre del tubo neural.

a) Cinco sitios de cierre del tubo neural.

De acuerdo a la teoría del cierre, el primer sitio de contacto entre los bordes dorsales de los pliegues neurales ocurre en la región cervical y la fusión progresa craneal y caudalmente hasta que se forma el tubo completo, esto no se ha comprobado completamente. Varios estudios reportan la presencia de cinco puntos de iniciación de cierre del tubo neural en embriones de ratón. El primer sitio de contacto entre los pliegues neurales craneales, conocido como *cierre 1*, ocurre en la presunta unión romboencefalo-cordón espinal y progresa bidireccionalmente. El *cierre 2* inicia en la unión prosencéfalo-mesencéfalo y también se extiende rostral y caudalmente. El *cierre 3* inicia en el extremo rostral de la placa neural, adyacente al estomodeo y progresa caudalmente para reunirse con el *cierre 2*. El *cierre 4* inicia entre el *cierre 1* y el *cierre 2* sobre el romboencefalo y completa el cierre de la porción craneal del tubo neural, del cual se desarrolla el cerebro. El *cierre 5* inicia en el extremo caudal del surco neural y procede cranealmente para reunirse con el *cierre 1*, por lo tanto, se completa el cierre de la porción espinal del tubo neural, (figura 2) (Jurloff D, 2000, McInnes R, 2007, Padmanabhan R, 2006, Van der Put Natalie, 2001).

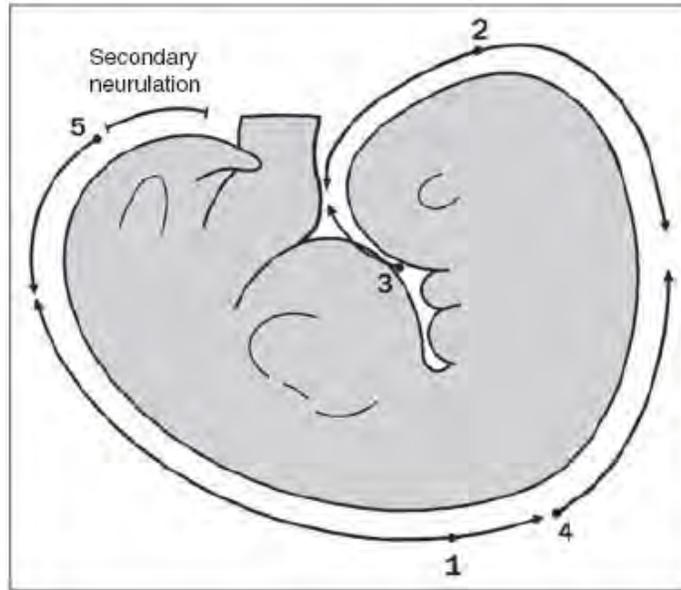


Figura 2. Modelo de cierre del tubo neural donde se indican cinco sitios de cierre (Padmanabhan R, 2006).

b) Tres sitios de iniciación de la fusión de los pliegues.

Pocos estudios han demostrado un cierre de múltiples sitios del tubo neural en humanos y el número exacto de sitios de cierre es controversial. El cierre 1 y 3 observados en ratones también ocurre, pero la presencia del cierre 2 es incierta, (figura 3). Se ha sugerido que este sitio de cierre 2 podría representar un factor de riesgo genético en la frecuencia de los DTN entre diferentes grupos étnicos (McInnes R, 2007, Padmanabhan R, 2006, Shaer C, 2007).

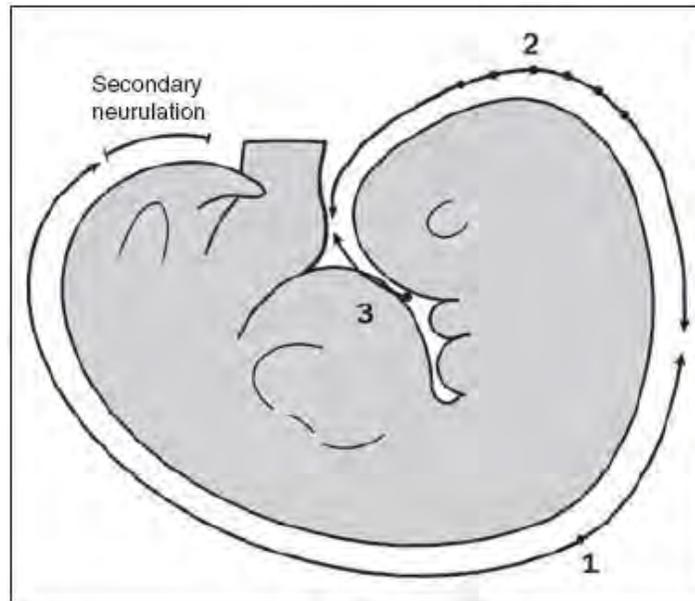


Figura 3. Modelo de ratón que muestra la presencia de tres sitios de inicio de la fusión de los pliegues neurales (Padmanabhan R, 2006).

Neurulación secundaria

La neurulación secundaria inicia después de que se completa la neurulación primaria. Durante este proceso el tubo neural se produce por el *brote*; una masa de células madre que representan el remanente de la línea primitiva que se localizan en el extremo caudal del embrión. Estas células madre se someten a proliferación y condensación, seguidas por cavitación y fusión con el canal central del tubo neural formado de la neurulación primaria. Estudios recientes sugieren que ambos modos de neurulación representan un programa continuo con mecanismos moleculares y celulares similares (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Padmanabhan R, 2006, Van der Put Natalie, 2001,).

DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

Casi desde todos los puntos de vista; fenotípico, epidemiológico, etiológico y clínico, los defectos de cierre del tubo neural (DTN) incluyen un gran número de malformaciones congénitas producidas cuando el tubo neural abierto, presente en las primeras etapas del desarrollo del embrión humano, no logra cerrarse. Después de los defectos cardiacos aislados, los DTN son los defectos estructurales congénitos más comunes alrededor del mundo. El término DTN aplica a malformaciones del cerebro y/o cordón espinal del embrión (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Gos M, 2002, Kirkpatrick T, 2006, Padmanabhan R, 2006).

Las diferentes formas de DTN son caracterizadas por el desarrollo incompleto del sistema nervioso y sus estructuras cercanas relacionadas. La neurulación depende de muchos procesos morfogénicos y están involucrados factores genéticos y ambientales. Las alteraciones de alguno de estos factores y los procesos pueden resultar en defectos de cierre del tubo neural (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Shaer C, 2007).

Cuando los DTN son clasificados de acuerdo al defecto subyacente, surgen 2 categorías: DTN abiertos y DTN cerrados. En la primera categoría, el tubo neural esta abierto debido a que no se cierra o a una reapertura de un tubo previamente cerrado. Este defecto resulta en la exposición del tejido neural a la superficie y por lo tanto daño neurológico en el niño. Cuando la región craneal es la que esta afectada se conoce como excencefalia, y como mielosquisis o espina bífida abierta si la parte caudal es la afectada. Los DTN cerrados son distinguidos

de los abiertos no solo por su localización caudal, sino también por que se presenta piel intacta sobre la lesión. El cono medular esta habitualmente alargado y el filum terminal esta engrosado (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Van der Put N, 2001).

Los defectos vertebrales ocurren en 85 a 90% de los casos con DTN cerrados y la mayoría consisten mas comúnmente de defectos laminares sobre segmentos vertebrales. Otras anomalías esqueléticas incluyen un canal espinal ensanchado y deformidades en sacro. Cerca de 80% de casos muestran una lesión cutánea en la región lumbosacra, consistente de una colección anormal de cabello, hoyuelos cutáneos, anomalías cutáneas superficiales como hemangiomas o una masa subcutánea (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Van der Put N, 2001).

Aunque los déficit neurológicos son poco comunes en el recién nacido, ocasionalmente pueden detectarse alteraciones motoras o sensitivas en las piernas o pies o anomalías de esfínteres. Los defectos cerrados son conocidos como espina bífida oculta y espina bífida quística (Van der Put N, 2001).

Una falla completa en la neurulación resultará en *craneorraquisquisis* total. En este caso hay una estructura tipo placa neural y no esta cubierta por esqueleto axial o por piel. El inicio de este desorden severo se estima que no sobrepasa los días 20 a 22 de desarrollo embrionario y es incompatible con la vida (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Van der Put N, 2001).

El defecto esencial de la *anencefalia* es la falla de cierre del tubo neural anterior. La variedad más común de anencefalia incluye compromiso del cerebro anterior y de forma variable del tallo cerebral superior. El tejido neural expuesto se observa como una masa de neuronas degeneradas, hemorrágicas y fibrosas, así como tejido glial con estructuras poco definidas. El hueso frontal sobre la cresta supraciliar, el parietal y la parte escamosa del occipital habitualmente están ausentes. Se estima que la anencefalia inicia después de los 24 días de edad embrionaria. La mayoría de niños muere antes o durante el parto. Si nacen vivos, pueden sobrevivir solo unas pocas semanas. Esta alteración es relativamente común y los estudios epidemiológicos revelan una importante variación en la prevalencia en función de la localización geográfica, sexo, grupo étnico, estación del año, edad materna y estado nutricional, nivel socioeconómico e historia de hermanos afectados (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Van der Put N, 2001).

El *encefalocele* puede verse como un desorden de neurulación que involucra el cierre del tubo neural anterior. Este defecto ocurre en la región occipital en 70 a 80% de los casos y con menor frecuencia puede presentarse en la región frontal si el encefalocele sobresale a través de la cavidad nasal. Los sitios menos comunes de lesión incluyen la región temporal y parietal. Hasta el 50% de casos están complicados con hidrocefalia. Las alteraciones del drenaje venoso se presentan en cerca de la mitad de los pacientes y deberán considerarse para el manejo quirúrgico del defecto. El inicio de las lesiones más severas probablemente ocurra antes del día 26, que es cuando se cierra el tubo

neural anterior, o poco después de eso (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Van der Put N, 2001).

El defecto esencial en la *mielosquisis* es una falla del cierre del tubo neural posterior. Una estructura neural tipo placa compromete grandes proporciones del cordón espinal y aparece como una estructura plana, cruda, aterciopelada, sin vértebra o piel que lo recubra. El inicio no va más allá del día 24 de desarrollo embrionario (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Van der Put N, 2001).

El defecto esencial en *mielo(meningo)cele* esta restringido al cierre del tubo neural posterior. La observación de que cerca del 80% de todas las lesiones se presentan en la región lumbar puede reflejar el hecho de que ocurre durante la parte final de cierre del tubo neural. La lesión está representada por una placa neural o estructura tipo tubo neural en la cual la mitad ventral del cordón esta relativamente menos afectada que la dorsal. El esqueleto axial es deficiente e incompleto, aunque cubierto por piel de forma variable (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Shaer C, 2007, Van der Put N, 2001).

El defecto de la columna consiste de una pérdida de fusión o ausencia de los arcos vertebrales resultando en un ensanchamiento bilateral de las vértebras, desplazamiento lateral de pedículos y un canal espinal amplio. El grado de extensión de los cambios vertebrales es considerablemente mayor que la extensión de la lesión neural. La gran mayoría de las lesiones se asocian con desplazamiento dorsal del tejido neural, de tal manera que se forma un saco en la espalda. Este tipo de DTN se subdivide en dos categorías, según el contenido del

saco. El saco que sobresale a través del defecto óseo en la columna vertebral, que contiene meninges anómalas y líquido espinal pero no tiene elementos neurales fijos a su pared, es llamado *meningocele*. Si además están incluidos en este saco el cordón espinal o nervios, se llama *mielomeningocele*. Por otro lado, estas estructuras frecuentemente están fijas a su extremo caudal por bandas fibrosas, lipoma, extensión del seno cutáneo o lesiones relacionadas. Esta fijación deteriora la movilidad y funciones normales, presentándose por ejemplo, problemas vesicales (incontinencia) (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Shaer C, 2007, Van der Put N, 2001).

El inicio del mielo(meningo)cele probablemente no va mas allá del día 26 de desarrollo embrionario. El mielo(meningo)cele y sus variantes representan el ejemplo mas importante de falla de neurulación en el que si se lleva a cabo un tratamiento adecuado, la mayoría de individuos afectados logrará sobrevivir. Las características clínicas mayores se relacionan con la naturaleza de la lesión primaria, las anomalías neurológicas asociadas y la presencia de hidrocefalia. La mayoría de pacientes con lesiones bajas serán capaces de caminar sin ayuda, mientras aquellos con lesiones más altas habitualmente necesitaran una silla de ruedas para realizar la mayoría de sus actividades (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Van der Put N, 2001).

Los estados disráficos ocultos representan desordenes de la formación caudal del tubo neural, por ejemplo, desarrollo de sacro y coxis. Los defectos ocultos están limitados a los arcos neurales posteriores, lámina y espinas. Si la anomalía no es visible externamente, este defecto se refiere como una espina bífida oculta, debido a que estas alteraciones pueden pasar desapercibidas

durante años. En los defectos disráficos ocultos la lesión neural a menudo es sutil y la anormalidad mayor ocurre en vértebras o piel suprayacente o ambas. La presentación clínica mas común en la infancia para disrafismos ocultos, incluye retraso de la marcha, asimetría de miembros pélvicos, anormalidades de los pies y dolor de espalda o extremidades inferiores. En la adolescencia las características clínicas mayores son alteraciones en la marcha, desarrollo de deformidades en pies y escoliosis (Cabrera R, 2004, McInnes R, 2007, Mitchell L, 2005, Padmanabhan R, 2006, Van der Put N, 2001).

PREVALENCIA DE LOS DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

Los DTN afectan de 1 a 2 niños por cada 1000 nacimientos, aproximadamente. Su incidencia varía en diferentes partes del mundo dependiendo de la región geográfica, estación del año, género del niño afectado, etnicidad, y estado socioeconómico de los padres, edad materna y paridad. La frecuencia de abortos y mortinatos de niños con DTN es muchas veces mayor que en población normal. Recientemente se ha reportado una disminución en la frecuencia de DTN en algunas áreas del mundo, mientras la incidencia ha permanecido estable en otras. La razón de estos cambios en la incidencia de DTN no esta clara pero al parecer se debe a los efectos del diagnóstico prenatal, la terminación selectiva del embarazo con DTN, al asesoramiento genético y, posiblemente, a la suplementación nutricional durante el embarazo.

No ha sido establecida la contribución de los factores genéticos y ambientales entre los diversos grupos étnicos que resulta en diferencias observadas en la prevalencia de los DTN,. Algunos estudios en mexicanos residentes en los Estados Unidos han reportado que el riesgo de DTN es más alto en la descendencia de mujeres que nacieron en México que en aquellas nacidas en los E.U.A. lo que sugiere que las diferencias ambientales probablemente contribuyen a la variación en la prevalencia de los DTN entre grupos étnicos; sin embargo, otros estudios que no apoyan estos hallazgos (Mitchell R, 2007, Shaer C, 2007).

La información de DTN en America Latina es escasa. No se dispone de registros de defectos congénitos basados en la población, pero existe un registro hospitalario, denominado Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) que comenzó en 1967. Este registro incluye hospitales distribuidos por todos los países sudamericanos y forma parte del Centro Internacional de Intercambio de Información sobre Sistemas de Vigilancia de los Defectos Congénitos. El registro cubre 215,000 nacimientos por año, cifra inferior al 1% de los nacimientos producidos en la región (Acuña, J).

Así mismo, el Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Extremas (RYVEMCE) es un registro de índole hospitalaria que cubre cerca de 3.5% de los nacimientos producidos en México (Acuña, J).

A continuación se indican las tasas de defectos del tubo neural que aparecen en el ECLAMC (Tabla 2) y el RYVEMCE (Tabla 3) que fueron publicados en el Informe de 1997 del Centro de Intercambio de Información, correspondientes

a periodos de 5 años y al año más reciente para el que se dispone de datos completos. Las tasas indican casos por 10,000 nacidos vivos (Acuña, J).

Tabla 2. Tasas del ECLAMC (Acuña, J).

	1974	-79	1980-84	1985-89	1990-94	1995
Anencefalia	3.47	6.73	6.29	7.18		7.63
Espina bífida	5.82	6.54	6.99	7.62		9.39
Encefalocele	1.26	2.28	1.53	2.16		1.55

Tabla 3. Tasas del RYVEMCE (Acuña, J).

	1974-79	1980-84	1985-89	1990-94	1995
Anencefalia		18.23	19.9	16.51	16.42
Espina bífida		14.78	18.7	17.00	8.94
Encefalocele		3.29	3.18	2.28	3.12

ETIOLOGÍA DE LOS DTN

Los DTN tienen una herencia multifactorial, la cual comprende un efecto ambiental y la asociación de factores genéticos; mutaciones en genes y anomalías cromosómicas (Mitchell R, 2007, Shaer C, 2007).

Los factores ambientales implicados en el incremento del riesgo de DTN incluyen la geografía, las tendencias epidémicas, la clase socioeconómica, la edad materna, la dieta materna, la presencia de diabetes y obesidad materna y la exposición a drogas, en su mayoría medicamentos antiepilépticos. Por otro lado, una fuerte evidencia apoya un componente genético en los DTN incluyendo: 1) asociación con anomalías cromosómicas conocidas (trisomía 13, 18 y 21), 2) síndromes genéticos (síndrome de Meckel), 3) diferencias raciales y étnicas en rangos de incidencia, 4) incremento del riesgo para un segundo hijo en parejas con un niño afectado (3 a 5 veces) y para la descendencia de un individuo afectado comparado con la población general (10 veces) y 5) la ocurrencia de distribución familiar que no siguen una herencia mendeliana (Mitchell R, 2007, Shaer C, 2007).

Estudios recientes sugieren que los factores genéticos de predisposición para DTN pueden ser transmitidos preferencialmente por la madre. La heredabilidad en los DTN se estima en un 60% con múltiples genes de susceptibilidad involucrados; aunque, el número, identidad y contribución relativa de tales genes en los DTN permanecen desconocidos.

MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE LOS DTN.

De acuerdo con algunos investigadores, la detención del cierre del tubo neural embrionario es el mecanismo de los defectos de cierre del tubo neural; acuñándose el término “disrafia”. Anteriormente se creía que el incremento de la presión intraventricular debido a producción excesiva de líquido cefalorraquídeo

(*hidrops cerebri et medularis*) podría llevar a una reapertura de un tubo neural ya cerrado, resultando en un DTN. Aunque se reporta que la mayoría de los DTN son debidos a una falla primaria del cierre del tubo neural embrionario, algunas evidencias clínicas y experimentales obligan a apoyar la posibilidad de un tubo neural cerrado secundariamente abierto. Estudios experimentales y en embriones humanos indican que los defectos pos-cierre son de inicio relativamente tardío y podrían ocurrir en un periodo de tiempo determinado durante el desarrollo. Dependiendo del tiempo de inicio, los DTN afectan no solo diferentes regiones del tubo neural, sino una serie de órganos. (Padmanabhan, 2006).

FACTORES DE RIESGO PARA DTN.

FACTORES AMBIENTALES.

Antagonistas de ácido fólico.

Los antagonistas de ácido fólico incluyen ácido valproílico, aminopterina, metotrexate, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, sulfasalazina, triamtereno y trimetoprima. Se ha visto que la mayoría de miembros de los antagonistas de ácido fólico inducen DTN, excepto fenobarbital y fenitoína. Los DTN ocurren en 1-2% de niños expuestos a ácido valproílico durante el embarazo temprano. Según investigaciones, se ha observado un incremento de riesgo de presentación de los DTN de más de seis veces, después de la exposición a carbamazepina, y el riesgo se incrementa más de cuatro veces después de exposición a trimetoprima (Chih-Ping, 2008).

Diabetes mellitus materna.

En diversos estudios se encontró el doble en la tasa de incidencia de espina bífida, hidrocefalia y otros defectos del SNC y el triple en la tasa de incidencia de anencefalia en niños de madres diabéticas, comparado con controles. En algunos estudios se ha observado que la alteración en la expresión de *Pax-3*, un gen que regula el cierre del tubo neural, es suficiente para modificar la formación normal del tubo neural. Varios investigadores notaron que la expresión de *Pax-3* se encuentra significativamente disminuida en embriones de ratones diabéticos. En otros estudios, se ha demostrado que la hiperglucemia inhibe la expresión de *Pax-3* e incrementa la apoptosis en el embrión, llevando a los DTN (Cabrera, R, 2004, Chih-Ping, III, 2008, Chin-Ping, I, 2008).

Se ha demostrado que el estrés oxidativo en el embrión, causado por hiperglucemia materna inhibe la expresión de *Pax-3*, contribuyendo a la ocurrencia de DTN en embarazos de diabéticas. Se ha concluido que la diabetes materna causa defectos al nacimiento, como DTN por disturbios en la expresión de genes que controlan procesos esenciales del desarrollo y que incluyen estrés oxidativo. Como resultado de diversas investigaciones se han logrado sumarizar las causas de DTN resultante de diabetes en el embarazo: 1) la diabetes mellitus materna incrementa la concentración de glucosa en la circulación materna, el transporte de glucosa a las células embrionarias y el metabolismo oxidativo en el embrión, que causa estrés oxidativo, y 2) el estrés oxidativo lleva a disminución en la expresión de *Pax-3*, causando síntesis o estabilidad de la proteína p53, activación de muerte

celular y aborto del proceso de cierre del tubo neural (Cabrera,R, 2004, Chih-Ping, 2008, Chin-Ping, I, 2008).

Existe la hipótesis de que las vías de señalización juegan un papel crítico en la embriopatía diabética. Además se ha observado que la hiperglucemia en la diabetes materna origina estrés oxidativo, el cual realza las vías de señalización de apoptosis e inhibe las vías de supervivencia celular, llevando a la embriopatía inducida por DM. En un estudio, se observó que la hiperglucemia indujo disrupción de las vías de señalización de apoptosis con hallazgos de un nivel significativamente disminuido del factor de supervivencia celular, Akt fosforilado y un nivel incrementado de la proteína proapoptótica Bax. Además, usando microarreglos de DNA, determinaron el desarrollo de genes y vías moleculares involucradas en la embriopatía diabética, tales como las de señalización de insulina en respuesta al estrés (insulina 2, proteína de unión a insulina 1, GST π 1), crecimiento celular (GAP43, CSF1R, HGF) y señalización de calcio (calbidina 3, CBPA6) y señalización PKC (PKCBP β 15, FABP5) (Chih-Ping, 2008).

Obesidad.

La obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC) > de 30 kg/m². Comparadas con mujeres de peso normal, las mujeres obesas tienen un riesgo incrementado de infertilidad, abortos, hipertensión crónica, preeclampsia, enfermedad tromboembólica, apnea del sueño, diabetes/intolerancia a la glucosa gestacional, infecciones urinarias, aumento de la incidencia de inducción del parto y cesárea, infección posquirúrgica, endometritis posparto y pobres resultados de la

lactancia. Las anomalías asociadas con obesidad materna son DTN, defectos cardiacos, abortos, anomalías congénitas múltiples, muerte neonatal, macrosomía, distocia de hombros, trauma al nacimiento, aspiración de meconio y obesidad juvenil. Varios reportes han mostrado que las mujeres obesas tienen un riesgo de 1.5 a 3.5 veces mas de tener un niño con DTN, comparado con mujeres con peso normal. Algunos estudios sugirieron que el riesgo de DTN incrementa con el aumento de peso antes del embarazo, independiente de los efectos de la ingesta de folatos. En estos estudios se concluyó que el riesgo relativo de DTN en la descendencia de mujeres con pesos de 80-89 kg fue de 1.9 y el riesgo en la descendencia de mujeres con peso mayor de 110 kg fue de 4.0, comparado con mujeres de 50-59 kg. Se ha reportado que hay mayor riesgo de espina bífida que de anencefalia relacionado con obesidad materna. Se sugiere que la hiperinsulinemia es un fuerte factor de riesgo para DTN en mujeres obesas (Cabrera R, 2004, Chih-Ping, I, 2008).

Un estudio reciente sugirió que algunas características del síndrome metabólico (definido en el estudio como la presencia de diabetes mellitus antes del embarazo, peso corporal sobre la percentila 90 del valor de los sujetos controles, etnicidad no blanca y/o proteína C reactiva sérica alta, por encima de la percentila 75 con respecto a los controles) incrementa el riesgo de DTN. El riesgo fue 2 y 6 veces mayor en presencia de 1 y más de 2 características del síndrome metabólico, respectivamente (Rasmussen S, 2008).

En un estudio, se encontró que las mujeres con un peso menor de 70 kg, tomando un promedio de >400 mcg de acido fólico al día, presentan disminución del riesgo de tener un embarazo afectado con DTN en un 40%, pero este efecto

protector no se observa entre mujeres con un peso mayor de 70 kg. En un estudio de mujeres en edad reproductiva, las que tenían un IMC alto, presentaban asociación con niveles séricos de folato bajos, incluso posterior a una ingesta controlada de suplementos con ácido fólico. Usando datos de este estudio, los autores estiman que las mujeres obesas requieren una cantidad adicional de 350 mcg de ácido fólico para tener los alcances de niveles séricos de folatos, que las mujeres en la categoría de peso menor (Rasmussen S, 2008).

Hipertermia.

En humanos, una temperatura oral de 37oC o una temperatura corporal central de 38oC se consideran normales. Una elevación de 2oC de la temperatura materna a 39oC en temperatura oral o a 40oC en la temperatura central es considerada como umbral de daño. En humanos una temperatura corporal por encima del límite superior del rango normal, ha sido asociada con DTN. En un estudio comparativo incluyendo a 23,491 mujeres de exposición a hipertermia, limitada a tinas calientes, sauna, fiebre o mantas eléctricas en Nueva Inglaterra, se encontró que la exposición al calor en la forma de tina caliente, sauna o fiebre en el primer trimestre de embarazo se asoció con un aumento del riesgo para DTN. El riesgo relativo fue de 2.8 para uso de tina caliente, 1.8 para sauna, 1.8 para fiebre y 1.2 para manta eléctrica. Existen múltiples estudios que apoyan el incremento de riesgo para DTN con la exposición a diversos tipos de fuentes de calor. Investigadores sugirieron que el límite de uso de una tina caliente y sauna para mujeres embarazadas debería ser menor a 15 minutos en agua de 39oC y

menor de 10 minutos en agua de 40°C. El tiempo recomendado deberá ser menor si existen otros factores de riesgo, tales como trastornos de la salud, fiebre, ejercicio o alguna otra fuente de hipertermia (Cabrera, R, 2004, Chih-Ping, 2008, Padmadabhan, 2006) .

La susceptibilidad a la inducción de DTN por hipertermia parece estar asociado con un efecto embrionario a través de la elevación de la temperatura central materna, una respuesta a dosis de temperatura y a duración de la exposición, así como a una base genética (Cabrera, R, 2004).

Infertilidad, uso de clomifeno periconcepcional y tecnología de reproducción asistida.

Se ha propuesto que la infertilidad puede estar asociada con un riesgo incrementado de DTN. En estudios realizados en población con DTN, se encontró el antecedente materno de infertilidad y el uso de clomifeno periconcepcional. Se ha observado una posible interacción entre el tratamiento con clomifeno, quistes foliculares y DTN. En una serie de reportes se ha encontrado una asociación leve o indirecta entre el uso de clomifeno y la presencia de DTN (Chih-Ping, IV, 2008)

Consumo materno de fumonisina.

Las fumonisinas son una familia de micotoxinas producidas por el hongo *Fusarium verticillioides*, el cual infecta al maíz y causa enfermedad de los tallos y semillas. El consumo involuntario de maíz contaminado o productos de este

puede resultar en cáncer, enfermedad y anomalías congénitas en humanos y animales. El consumo de fumonisina es un factor de riesgo para DTN en humanos, especialmente combinado con otros factores de riesgo, tales como susceptibilidad genética y deficiencia de folatos. Es más evidente una relación entre el consumo materno de fumonisina y el riesgo de DTN entre poblaciones que consumen grandes cantidades de maíz, tales como aquellas del límite de México-Texas, America central y del sur, Sudáfrica y provincias del norte de China. En un estudio, se encontró que las muestras de comida de maíz recolectadas en los EUA, durante el brote de los DTN, entre 1990 y 1991, tenían niveles altos de fumonisina. Algunos investigadores, sugirieron que el consumo materno de fumonisina incrementa el riesgo de tener DTN y el riesgo es proporcional a la dosis. La fumonisina induce DTN por su aparente interferencia con la utilización de folatos. Inhibe la biosíntesis de esfingolípidos por la inhibición de la sintasa de ceramida. La fumonisina induce delección de esfingolípidos afectando el receptor de folatos, que regula el transporte de 5-metiltetrahidrofolato; resultando en deficiencia de folatos y como consecuencia en el desarrollo de un DTN. En ratones expuestos a fumonisina la suplementación con ácido fólico previene los DTN (Cabrera, R, 2004, Chih-Ping, VI, 2008).

Deficiencia periconcepcional de Zinc.

El zinc es necesario para el crecimiento y desarrollo fetal. Es constituyente de hormonas y neuropéptidos y es esencial para la proliferación y diferenciación celular. En los neonatos con DTN se han encontrado bajos niveles séricos de

zinc. En humanos, la deficiencia de zinc se relaciona con malformaciones de sistema nervioso central (Chih-Ping, VI, 2008).

Exposición paterna a pesticidas por ocupación y proximidad residencial

La exposición paterna a teratógenos por ocupación o proximidad residencial se ha asociado con un incremento del riesgo para los DTN en la descendencia. Existe suficiente evidencia de que hay efectos adversos en la reproducción, en cuanto a los DTN en madres o padres expuestos a pesticidas y/o trabajos agrícolas. Aplicadores de pesticidas, manufactureros y otros trabajadores agrícolas, pueden estar expuestos a altos niveles de pesticidas; una exposición moderada a baja puede ocurrir en población general por pesticidas de uso residencial o contaminación en la dieta. Un estudio, arrojó evidencia de que jardineros que trabajan con herbicidas tienen un riesgo incrementado para tener descendencia con espina bífida, anencefalia y paladar hendido. En España se encontró que las mujeres que habían trabajado en actividades agrícolas durante algunos meses antes del embarazo y el primer trimestre de este, tenían un OR de 3.16 (95% CI, 1.11-9.01), en cuanto al riesgo de defectos de sistema nervioso, hendiduras orales y múltiples anomalías (Chih-Ping, VI, 2008).

Estudios realizados en Noruega, encontraron la presencia de DTN con una asociación moderada con la exposición a mancozeb, que es un fungicida. En California, se observó que el incremento en el riesgo de DTN fue asociado con exposición a benomil, metil carbamato o pesticidas organofosforados, así como pesticidas asociados con alteraciones endocrinas. También se encontró que los

inhibidores de colinesterasa y pesticidas organofosforados están relacionados específicamente con anencefalia; las amidas, benzimidazoles y metil carbamatos se asocian específicamente con espina bífida. En México se encontró que los niños de madres quienes realizaron trabajos agrícolas en el periodo agudo de riesgo de tres meses antes y un mes después del último periodo menstrual, tienen un riesgo mayor de presentar anencefalia y el riesgo de los padres de tener un niño con anencefalia fue mayor en aquellos que aplicaron cualquier pesticida en el periodo agudo de riesgo (OR 2.50; 85% CI, 0.73-8.64) o en el periodo no agudo de riesgo (OR, 2.03; 95% CI, 0.58-7.08). Como resultado de estos estudios, se aconseja que las mujeres que están involucradas con trabajadores agrícolas, deberán protegerse de exposición directa e indirecta a pesticidas, especialmente durante el periodo periconcepcional (Chih-Ping, VI, 2008).

Estado socioeconómico bajo.

Se han reportado DTN en poblaciones de estado socioeconómico bajo, medido por el nivel educativo, ocupación e ingresos. La educación de una persona refleja la disponibilidad para acceder e interpretar la información relacionada con la salud; la ocupación ejerce influencia en la salud mediante la exposición a peligros en el lugar de trabajo, factores psicosociales y redes sociales; los ingresos tienen influencia sobre la salud materna, la condición de vida, cuidados médicos y el estilo de vida. Se ha observado el doble de riesgo para DTN para una serie de indicadores de nivel socioeconómico bajo y sugieren que el factor anterior y la residencia en una vecindad incrementa el riesgo de que

haya un embarazo afectado por DTN. En un estudio mexicano, se identificaron cuatro grupos de mujeres que pueden ser especialmente vulnerables para los DTN, los cuales incluyeron mujeres con un nivel escolar menor a la primaria, mujeres con educación primaria pero sin una educación secundaria completa, mujeres con ingresos mensuales menores a US\$ 100 y mujeres con trabajos agrícolas o empleadas de industrias durante el periodo agudo de 3 meses antes de la concepción y un mes después de la misma (Chih-Ping, VI, 2008).

Ingesta de bebidas alcohólicas.

Mujeres con exposición periconcepcional a bebidas alcohólicas, pueden tener descendencia con anomalías del SNC, entre ellas mielomeningocele, alteraciones del cuerpo calloso y disminución del tamaño de los ganglios basales y vermis cerebeloso, particularmente cuando la exposición es en el embarazo temprano. La patogénesis del alcohol para inducir DTN, incluye estrés oxidativo, deficiencia de folatos y compromiso de la señalización de Sonic hedgehog (Shh). Se ha encontrado asociación entre el estrés oxidativo y los radicales libres, con la citotoxicidad en las células de la cresta neural, causada por etanol. Se conoce también que el alcohol causa deficiencia de ácido fólico, altera la actividad de la metionina sintasa, altera el metabolismo de la metionina e incrementa la apoptosis hepatocelular, en modelos animales. El consumo crónico de alcohol inhibe selectivamente la absorción activa de metionina en el intestino delgado de ratas embarazadas. La ingesta aguda de alcohol, deteriora la conservación renal de 5-

metiltetrahidrofolato en el perfundido de riñones de ratas. El etanol potencia la excreción urinaria de folato en monos alcohólicos crónicos (Chih-Ping, VI, 2008).

Consumo materno de cocaína.

Se han reportado malformaciones asociadas con el abuso de cocaína durante el embarazo, incluyendo DTN, entre otros (Chih-Ping.VIII, 2008).

EL ACIDO FÓLICO Y LOS DTN

El ácido fólico es conocido también como vitamina B9, su molécula se compone de ácido glutámico, ácido p-aminobenzoico y un núcleo de pteridina. Es soluble en agua y está incluido en el grupo de vitaminas del complejo B. El organismo no lo sintetiza por lo que depende totalmente de su ingesta en los alimentos. Se encuentra en forma natural como poliglutamatos los cuales son convertidos a monoglutamatos por medio de una enzima conjugasa (metil carboxipeptidasa). En las vellosidades intestinales los monoglutamatos son convertidos a tetrahidrofolato (THF) y dihidrofolatos siendo los THF los compuestos biológicamente activos (Peña, I, 2009).

Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido azufrado con un grupo tiol libre que se forma exclusivamente como producto intermediario en el metabolismo de la metionina en su paso a cisteína, vía dependiente de vitaminas como la B6, B12 y

el ácido fólico. El metabolismo de la homocisteína comienza con la ingesta de ácido fólico que es reducido a su forma activa de tetrahidrofolato, se convierte de 5,10 metilentetrahidrofolato a 5-metil-tetrahidrofolato por la acción de la enzima MTHFR, este último paso es vital para el metabolismo de los ácidos nucleicos y por ello también para la división celular. Se llevan a cabo también procesos de remetilación por la enzima homocisteína metil transferasa (o metionina sintasa), dependiente de vitamina B12 y de N⁵-metil-tetrahidro folato, que recicla la homocisteína a metionina tras sufrir un proceso de metilación (Peña, I, 2009).

La transulfuración desmetilación de la homocisteína implica la acción de enzimas dependientes de B6 que conducen a la degradación de la homocisteína en serina para formar cistationina, que por acción de la cistationina liasa es escindida en cisteína y α cetobutirato y puede utilizarse en la síntesis de proteínas o como precursor del antioxidante glutatión (Peña, I, 2009). Estos procesos se ilustran en la Figura 4.

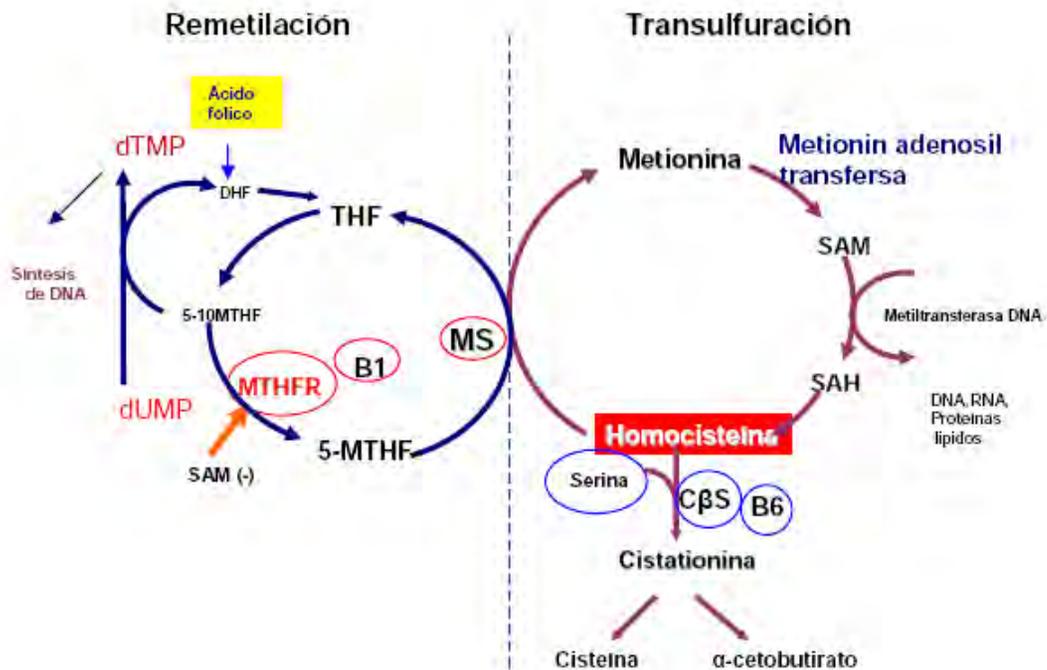


Figura 4. Metabolismo de la homocisteína a través de dos vías: remetilación y transulfuración. Cistationina β sintasa (CBS), 5,10-metilenetetrahidrofolato (5,10-MTHFR), metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), metionina sintetasa (MS), S-adenosilmetionina (SAM), tetrahidrofolato (THF).

El proceso de transulfuración es irreversible y dirige el catabolismo de la homocisteína hacia su producto final, los sulfatos. Normalmente el 50% de la homocisteína formada se remetila a metionina sin embargo cuando hay un exceso de ingesta proteínica o de metionina, el porcentaje que se cataboliza por la vía de la transulfuración es superior.

El ácido fólico y la metilación del DNA.

La metilación del DNA, en particular de las regiones promotoras de genes de expresión constitutiva da como resultado en términos generales la inhibición de expresión génica, por lo que resulta fundamental para el control epigenético de la transcripción, la migración, procesos de inducción, crecimiento tisular y maduración, así como apoptosis. La S-adenosilhomocisteína es un potente inhibidor de las reacciones catalizadas por metiltransferasas lo que puede ocasionar un mecanismo de toxicidad debido a la hiperhomocisteinemia secundaria a la acumulación de S-adenosilhomocisteína y con ello hipometilación (Peña, I, 2009).

La S-adenosilmetionina (y la MTHFR) es un donador primario de grupos metilo; el efecto teratogénico del folato sería el resultado de una insuficiencia de ácidos nucleicos necesarios para mantener la rápida división celular del desarrollo embrionario. El ácido fólico no solo mantiene los grupos metilo necesarios, si no que también es uno de los sustratos que dentro del metabolismo de la homocisteína disminuye los niveles de la misma, por lo tanto una disminución de ácido fólico lleva a un aumento de la homocisteína. Lo anterior induciría defectos en la migración de las células de la cresta neural por la inhibición competitiva de los receptores de N-metilo-D-aspartato (NMDA) actuando como un antagonista. Estos receptores ionotrópicos para glutamato son canales iónicos para calcio y si bien en edad adulta los receptores se encuentran en altas concentraciones en el encéfalo, participando en la transmisión sináptica, su activación guarda una

relación mas estrecha con la inducción de diversas formas de plasticidad sináptica (Peña, I, 2009).

En el desarrollo embrionario los receptores NMDA se encuentran activados en la etapa del cierre de tubo neural o de la migración de las células de la cresta neural siendo el principal regulador de los mecanismos de migración neuronal, adhesión celular, flujo celular de calcio y apoptosis. Se ha demostrado experimentalmente en embriones de pollo que la expresión temprana en el desarrollo embrionario con antagonistas de los receptores de NMDA, provoca malformaciones craneofaciales y DTN. La homocisteína *per se* puede ser un agente teratogénico asociado a la deficiencia de ácido fólico e inducir un desarrollo anormal (Peña, I, 2009).

POLIMORFISMOS GENÉTICOS RELACIONADOS CON LOS DTN.

Se han examinado una serie de genes como factores de riesgo para DTN y pocos han sido asociados con índices de riesgo para estas entidades. La mutación 677CT en *MTHFR* fue la primera que surgió como un posible factor de riesgo genético para los DTN. Un segundo polimorfismo en el gen *MTHFR* (1298AC) también se ha asociado con los DTN. La base de datos de SNP del Centro Nacional para Información y Biotecnología (NCBI), ha presentado 88 polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *MTHFR*, 14 de los cuales son mutaciones (6 no sinónimas). De estas 6 mutaciones no sinónimas, solo la 677CT y 1298AC se han asociado con modificaciones menores de riesgo para los DTN

(Cabrera R, 2004, Gardiner P, 2008, Gos M, 2002, Patterson, D, 2008, Van der Linnden, 2006, Wilcken B, 2003).

Un polimorfismo muy frecuente en el gen del Portador de folatos reducidos (*RFC*) (80AG) se ha probado recientemente que modifica el riesgo para los DTN. Esta mutación puede interactuar con bajos niveles de folatos y mutaciones en *MTHFR* para incrementar el riesgo de DTN (Cabrera R, 2004).

Los factores ambientales, como el uso de vitaminas maternas en presencia de variantes genéticas directamente involucradas con el metabolismo del ácido fólico y su absorción, comprende un componente importante de la asociación gen-ambiente, considerada en los estudios de los DTN. En este contexto, el polimorfismo 677CT de *MTHFR* está relacionado con la disminución de la actividad de MTHFR, bajos folatos en plasma y altos niveles plasmáticos de homocisteína. Así mismo, variaciones en *RFC* parecen modificar el efecto de la suplementación con folatos en los DTN. El estado homocigoto (G80/G80) para *RFC* confiere una modesta disminución en el riesgo de DTN cuando se da suplementación con ácido fólico, comparado con embarazos que no reciben el suplemento (Cabrera R, 2004, Gardiner P, 2008, Gos M, 2002, Van der Linnden, 2006, Van der Put, N, 1998, Wilcken B, 2003).

La vitamina b₁₂ y su asociación con los DTN.

En 1964, se identificó la estructura de la vitamina B₁₂, la cual ganó importancia médica en el tratamiento de la anemia perniciosa. Posteriormente fue identificada como un factor de riesgo potencial para los DTN, esta observación

propició importantes debates. Una serie de estudios, no muestran diferencias entre niveles séricos de vitamina B₁₂ o folato en casos de DTN versus madres controles, mientras que otros muestran bajos niveles séricos de vitamina B₁₂ en casos con DTN. En revisiones más recientes se ha concluido que existe una asociación moderada entre niveles séricos bajos de vitamina B₁₂ en la madre y un riesgo incrementado de los DTN. Otros estudios indican que la concentración de vitamina B₁₂ esta modificada en la placenta y que puede o no haber una baja concentración en suero de la vitamina; pero se encuentra significativamente disminuida en liquido amniótico en los casos con DTN versus madres controles (Gardiner P, 2008, Gos M, 2002, Van der Linnden, 2006, Van der Put, N, 1998, Wilcken B, 2003).

Ampliando la extensión de la hipótesis de la vitamina B₁₂, los estudios también se han enfocado en los genes relacionados con folatos y vitamina B₁₂, tales como metionina sintasa (*MTR*) y MTR reductasa (*MTRR*); estos estudios indican que una disminución de la reducción de vitamina B₁₂ dependiente de *MTRR* puede incrementar el riesgo de espina bífida. Además, los estudios sobre enzimas de folatos y vitamina B₁₂ se han ampliado para incluir interacciones gen-gen o epistasis entre polimorfismos 677CT y 1298AC de *MTHFR*, 66AG de *MTRR*, serina hidroximetil transferasa (*SHMT* 1420CT), (*CBS* 844ins68), glutamato carboxipeptidasa II (*GCPII* 1561CT) y 80AG de *RFC*. Colectivamente, los genes involucrados en la bioquímica de los folatos y sus respectivos polimorfismos parecen producir solo un pequeño incremento del riesgo para los DTN. Esto ha generado la idea de que la acumulación de las condiciones ambientales actúa en los individuos con predisposición genética específica, llevando a trasgresión del

umbral que posteriormente producirá un DTN (Gardiner P, 2008, Gos M, 2002, Padmadabhan, 2006, Van der Linnden, 2006, Van der Put, N, 1998, Wilcken B, 2003).

PREVENCION DE LOS DTN

Varias investigaciones han demostrado el papel protector de la suplementación materna con ácido fólico contra los DTN. Una serie de estudios también apoyan que el ácido fólico puede llegar a prevenir otros defectos congénitos, como labio y paladar hendido, deficiencias de las extremidades, defectos cardiacos como truncales, y anomalías de las vías urinarias.

EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO FÓLICO Y LAS TASAS DE DTN

Cerca de 70% de casos de DTN en humanos son sensibles o dependientes de folatos y pueden ser prevenidos por suplementación con ácido fólico periconcepcional. En los años 60's se propuso la asociación entre el metabolismo del ácido fólico y la embriopatía humana. En los 80's algunos estudios sugirieron la posibilidad de prevención de DTN mediante la suplementación con ácido fólico periconcepcional. En la actualidad los Servicios de Salud Publica de los EUA, La Academia Americana de Pediatría, La Asociación Americana Dietética, El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia y La Academia Americana de Medicina Familiar, recomiendan que las mujeres consuman 400 mcg de ácido fólico diariamente. Las recomendaciones son, que todas las mujeres en edad

reproductiva deberán ingerir 0.4 mg (400 mcg) de ácido fólico sintético diariamente, obtenido de alimentos adicionados y/o suplementos. Adicionalmente, todas las mujeres deberán consumir una dieta balanceada y saludable, que incluya alimentos ricos en folatos (Gardiner 2008).

El efecto protector universal de la suplementación de alimentos con ácido fólico es evidente por la disminución de la prevalencia en la población de los DTN en un 30-50%, seguido de la fortificación de los alimentos con ácido fólico en muchos países.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las consecuencias clínicas de la espina bífida son múltiples, tanto en número como en su expresión. Puede afectar a todos los niveles del organismo y se relacionan entre sí. Pueden distinguirse entre estas:

- Consecuencias distales a la malformación, que afectan a la parte baja del cuerpo.

Parálisis motora. Puede existir cualquier grado, entre el nivel S2 y los niveles T10-T12 con parálisis completa. La mayoría de los casos son intermedios, con un mosaico de músculos con fuerza conservada, músculos más o menos debilitados y músculos anulados (Jurloff, D, 2006).

Se sabe que por debajo de L3 la marcha autónoma es posible, mientras que a partir de L3 y por encima de este nivel, dependerá de dispositivos ortésicos complejos (Jurloff, D, 2006).

Parálisis sensitiva. El nivel sensitivo corresponde más o menos al nivel motor. Las zonas mas afectadas son las plantas de los pies y la región perianal. El peligro es la aparición de lesiones cutáneas que el niño no nota a nivel de estos territorios. Supone un riesgo permanente de infección y de escaras (Jurloff, D, 2006).

Deformaciones ortopédicas. Se relacionan directamente con el déficit motor y el desequilibrio que éste provoca en las articulaciones. Las deformaciones suelen ser poco significativas y reducibles al nacer y en los primeros momentos. Se deben a la persistencia de la asimetría muscular que las origina y se agravan a lo largo del crecimiento. Según el nivel motor, pueden verse afectados tobillos, rodillas, caderas y columna, esta ultima sobre todo con niveles más altos. En todos los niveles motores pueden observarse torsiones tibiales en sentido medial o lateral, uni o bilaterales, simétricas o asimétricas. También se encuentra en la mayoría de los casos un retraso estatural y muchas veces sobrepeso (Jurloff, D, 2006).

Trastornos vesicoesfinterianos. Se trata de una de las consecuencias mas graves. La anomalía del funcionamiento vesicoesfinteriano debe ser una prioridad en el tratamiento de las personas con espina bífida, y además desde el nacimiento. Pueden producirse lesiones renales irreversibles, que pueden comprometer el pronóstico de vida. La importancia de la afectación vesicoesfinteriana es independiente del nivel neurológico. Las raíces nerviosas responsables son las mas bajas: S2, S3, S4 para la contracción vesical y S3, S4, S5 para el esfinter estriado (Jurloff, D, 2006).

De forma general, se observa una mezcla de incontinencia y de retención, así como ausencia de la sensación de necesidad urinaria. En la práctica, aparecen todas las situaciones intermedias entre la incontinencia grave sin retención alguna y la incontinencia mínima con retención grave. De forma esquemática, se distinguen cuatro tipos de vejiga (tabla 4) (Jurloff, D, 2006).

Tabla 4. Tipos de vejiga

Tipo	Detrusor	Resistencia	Emisión de orina	Retención	Riesgo renal
I	Hipotónico	Débil	Goteo permanente	0	Escaso
II	Hipotónico	Elevada	Goteo por rebosamiento	+	Elevado
III	Hiperactivo	Débil	En chorros	0	Escaso
IV	Hiperactivo	Elevada	En chorros breves	+	Grave

(Jurloff, D, 2006)

Pueden encontrarse todas las posibilidades intermedias. Una misma vejiga puede cambiar de tipo a lo largo del tiempo. El mayor peligro proviene de la retención y de las presiones intravesicales elevadas que pueden provocar reflujo hacia el sistema urinario alto, con riesgo de pielonefritis (Jurloff, D, 2006).

Trastornos anorrectales. La región anorrectal depende de las raíces sacras S2, S3, S4 para el recto y de S3, S4, S5 para el esfínter anal. En este caso se observa también una ausencia de sensación de necesidad de defecar, una mezcla de incontinencia y de retención (Jurloff, D, 2006).

Trastornos sexuales. En la mujer, las capacidades fisiológicas están intactas. En el varón, en cambio, presentan una gran limitación (Jurloff, D, 2006).

- Consecuencias proximales a la malformación que afectan a la parte alta del cuerpo.

Hidromielia. Se trata de una cavidad intramedular que contiene líquido cefalorraquídeo y que puede localizarse a varios niveles; los datos clínicos dependen de la localización y la confirmación de ésta entidad se hace mediante resonancia magnética (Jurloff, D, 2006).

Malformación de Arnold-Chiari tipo II. El tronco del encéfalo y el cerebelo aparecen en posición baja, a nivel de las primeras vértebras cervicales. El diagnóstico se confirma mediante resonancia magnética. Esta anomalía puede ser en parte la causa de la hidrocefalia proximal y a menudo no tiene otra repercusión clínica. Puede producir diversas complicaciones como estridor laríngeo por parálisis de los dilatadores de la glotis, trastornos de deglución que pueden requerir traqueotomía, ataxia cerebelosa, espasticidad, disminución global de la fuerza muscular, hipotonía del tronco, déficit de las cuatro extremidades (Jurloff, D, 2006).

Hidrocefalia. Aparece en el 80% de las espina bífidas paralíticas y en casi el 100% de los mielomeningoceles. Se relaciona en parte con una estenosis del acueducto de Silvio (secundaria a malformación de Arnold-Chiari) y se descompensa con mucha frecuencia en el posoperatorio de la intervención realizada sobre el mielomeningocele, con tensión de la fontanela y aumento del perímetro craneal (Jurloff, D, 2006).

Trastornos oculares. La frecuencia del estrabismo y el riesgo de afectación del nervio óptico por hipertensión intracraneal, con disminución de la agudeza visual, justifican un control oftalmológico periódico (Jurloff, D, 2006).

- Consecuencias de tipo general.

Trastornos endocrinos. En las niñas, se observa frecuentemente una pubertad precoz a la edad de 6-7 años, que puede requerir un tratamiento hormonal. En los niños, se aprecia muy a menudo una anomalía testicular, que también precisa un tratamiento hormonal y a veces quirúrgico (Jurloff, D, 2006).

Sobrepeso. Es muy frecuente, sobre todo en las niñas, en especial en caso de nivel alto (Jurloff, D, 2006).

Alergias. Se observan con regularidad alergias a los antibióticos. La alergia al látex merece una mención especial (se estima en el 30% de estos pacientes) (Jurloff, D, 2006).

DIAGNÓSTICO PRENATAL.

Las mujeres con un riesgo aumentado para tener un feto con DTN, secundario a alguno de los factores discutidos, deberían ser informadas sobre la disponibilidad del diagnóstico mediante ultrasonido y el tamizaje de alfa fetoproteína sérica materna para los DTN. Estas pruebas pueden ser realizadas entre las 15 y 20 semanas de gestación. La amniocentesis es un adjunto razonable en el proceso de diagnóstico, para realizar análisis cromosómico y la

medición de alfa fetoproteína en líquido amniótico, también puede medirse acetilcolinesterasa (Chih P, 2008, Shaer C, 2007).

La alfa fetoproteína sérica materna, a menudo es utilizado como un componente de un tamizaje de múltiples marcadores para DTN, trisomía 21, trisomía 18 y trisomía 13, los cuales también incluyen gonadotropina coriónica humana, estriol e inhibina A. El tamiz positivo para cualquiera de los 3 protocolos de tamizaje (trisomía 21, 18 y DTN) típicamente muestra una tasa de falsos positivos del 5%, por lo tanto, muchas mujeres con un valor sérico de alfa fetoproteína elevado, no tendrán un feto con espina bífida. En algunos casos el feto será normal y en otros cualquier anomalía, como un defecto de pared ventral estará presente (Chih P, 2008, Shaer C, 2007).

Aproximadamente un 20-25% de embarazos en los cuales hay un feto con espina bífida tendrán un valor sérico materno de alfa fetoproteína normal cuando el corte para un resultado anormal es de 2.5 múltiplos de la mediana. Un resultado con niveles elevados de alfa fetoproteína, inicialmente deberá ser evaluado confirmando de la edad gestacional, pero si se confirma, deberá realizarse un diagnóstico mediante ultrasonido con amniocentesis adjunta, si esta indicado (Chih P, 2008, Shaer C, 2007).

Un examen cuidadoso mediante ultrasonido diagnóstico puede revelar las aperturas de los arcos vertebrales y es incluso más probable que muestre características de la malformación de Arnold-Chiari II. En el embarazo temprano la malformación de Chiari II, es vista en los estudios de imagen como una forma de cerebelo en media luna o forma tipo banana, que se desarrolla cuando se hernia en la región cervical superior del canal espinal, junto con una cisterna

magna obliterada, frecuentemente son mas evidentes que el DTN por si mismo (Chih P, 2008, Shaer C, 2007).

Proyecciones de los huesos frontales, comúnmente conocido como signo del limón, es a menudo la característica mas aparente en el ultrasonido, pero puede ser visto en embarazos normales así como en fetos con otras anomalías. Cuando el signo del limón es identificado en un USG prenatal deberá realizarse una búsqueda de anomalías relacionadas, si no se encuentra ninguna, deberá considerarse repetir el estudio en 2-4 semanas u obtener una muestra de amniocentesis para medir niveles de alfa fetoproteína en líquido amniótico y acetilcolinesterasa (Chih-Ping, 2008, Shaer C, 2007).

La hidrocefalia resultante de la malformación de Chiari II también es fácilmente identificable. La hidrocefalia se identifica cuando el cuerno posterior de los ventrículos laterales excede 1cm de diámetro. En el segundo trimestre el diámetro biparietal y la circunferencia del cráneo a menudo están por debajo del 5% para la edad gestacional. La microcefalia se ha descrito en cerca de 69% de fetos con espina bífida cuando el diagnostico se realizo entre las semanas 16 y 24 de gestación. Estas medidas habitualmente se normalizan para el final del segundo trimestre. Puede encontrarse pie equino varo aducto congénito en los fetos afectados con espina bífida, pero el significado de esta deformidad en el pronóstico es controversial (Chih-Ping, 2008, Shaer C, 2007).

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la espina bífida paralítica es multidisciplinario (neurocirujano, ortopedista, urólogo, especialista en medicina física y rehabilitación, kinesiterapeuta, enfermería, ergoterapeuta, logopeda, psicomotricista, ortoprotesista, psicólogo, etc). Es a la vez laborioso, precoz y a largo plazo. Sus objetivos son mantener los logros musculares y articulares, prevenir al máximo las complicaciones y desarrollar la autonomía en todos los ámbitos (Jurloff, D, 2006).

JUSTIFICACIÓN.

Los defectos de cierre del tubo neural son un grupo de malformaciones congénitas con una alta incidencia en nuestro país, que ocasionan discapacidad y comprometen la calidad de vida de los individuos afectados. Estas entidades representan una causa frecuente de atención en la consulta externa de los servicios de rehabilitación y ortopedia, en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Su etiología es de origen multifactorial, por un lado los factores ambientales juegan un papel importante en la génesis de estos defectos y por otro lado, los factores genéticos conocidos se relacionan con polimorfismos en diversos genes, principalmente asociados con el metabolismo del ácido fólico. Este trabajo va encaminado a explorar la importancia de los factores de riesgo medioambientales en un grupo de pacientes mexicanos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los defectos de cierre del tubo neural son causa importante de discapacidad en nuestra población, se han realizado estudios encaminados a identificar factores genéticos relacionados con estos padecimientos, en población mexicana, sin embargo, no existen estudios encaminados a la detección de factores medioambientales.

PROBLEMA

¿Cuales son los factores de riesgo medioambientales asociados con los DTN en los pacientes de nuestra institución?

HIPÓTESIS

Existe una asociación de los factores ambientales con los DTN.

OBJETIVO

Identificar factores de riesgo medioambientales asociados con el desarrollo de los defectos de cierre del tubo neural, con la finalidad de comparar su

frecuencia con relación a otras poblaciones e incidir en la prevención de estas malformaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO.

Investigación clínica transversal, comparativa y observacional.

POBLACIÓN.

El estudio se realizó en pacientes de la población pediátrica que acude al Instituto Nacional de Rehabilitación.

MUESTRA.

Pacientes con DTN y pacientes sin esta entidad.

Criterios de inclusión de los casos.

1. Sexo masculino y femenino.
2. Pacientes con edades entre los 8 meses y los 16 años.
3. Pacientes con diagnóstico clínico de defectos de cierre del tubo neural, que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión de los casos.

1. Pacientes que presentaban DTN sindromático.

Criterios de inclusión de los controles.

1. Individuos mexicanos con edades entre los 8 meses y los 16 años de edad.
2. Individuos sin antecedentes personales de cualquiera de los defectos de cierre del tubo neural.
3. Individuos del sexo masculino y femenino.

Criterios de exclusión de los controles.

1. Individuos menores de 8 meses de edad y mayores de 16 años.

PROCEDIMIENTO.

Análisis clínico.

En la clínica de defectos de cierre del tubo neural del Instituto Nacional de Rehabilitación, así como en la consulta externa del servicio de rehabilitación y del área de hospitalización de ortopedia, se captaron pacientes con el diagnóstico de interés, se informó a los padres o tutores sobre el estudio de investigación clínica y posteriormente se les aplicó un cuestionario diseñado previamente para registrar los posibles factores de riesgo (Anexo 1) para defectos de cierre del tubo neural. Se realizó el mismo procedimiento en individuos sin DTN que fueron captados en la consulta externa en la consulta externa de rehabilitación pediátrica y del área de hospitalización de ortopedia pediátrica; los controles fueron pareados con sus respectivos casos de acuerdo a la edad.

Una vez obtenidos los datos clínicos, se realizó estadística descriptiva y para la comparación entre los grupos se realizó prueba de t de Student para datos dependientes en las variables cuantitativas y chi cuadrada de McNemar para las variables cualitativas.

Para calcular la magnitud del riesgo se realizó regresión logística condicional de forma univariada. El análisis se realizó en el programa estadístico SPSS 10.0

RESULTADOS

a) Datos demográficos.

Se incluyeron un total de 85 individuos de nacionalidad Mexicana, de los cuales 40 fueron casos y 45 controles. En el grupo de casos el 50% correspondieron al sexo femenino y el resto al sexo masculino; en el grupo de controles el 40% correspondieron al sexo femenino y el 60% al sexo masculino [OR (IC 95%) = 0.66 (0.28 – 1.57), $p=0.35$] (Tabla 5).

Tabla 5.

Variable	Caso N (%)	Control N (%)	OR (IC 95%)	P
Sexo Femenino	50	40	0.66 (0.28 – 1.57)	0.35

En cuanto a la edad de los individuos incluidos en el estudio, se observó un promedio de 8.60 ± 6.57 en el grupo de casos y un promedio de 7.13 ± 4.16 en el grupo control ($p = 0.21$).

b) Factores de riesgo

Los datos relacionados con la edad materna correspondieron a un promedio de 27.35 ± 6.04 en el grupo de casos y de 25.89 ± 6.68 en los controles [OR (IC 95%) = 1.03 (0.96 – 1.10), $p = 0.23$]. En relación con la edad paterna se observó un promedio de 30.48 ± 6.65 en los casos y 27.49 ± 6.38 en los controles [OR (IC 95%) = 1.07 (1.0 – 1.15), $p = 0.03$] (Tabla 7).

Tabla 7.

Variable	Casos Media \pm DS	Controles Media \pm DS	OR (IC 95%)	P
Edad materna	27.35 \pm 6.04	25.89 \pm 6.68	1.03 (0.96 – 1.10)	0.29
Edad paterna	30.48 \pm 6.65	27.49 \pm 6.38	1.07 (1.0 – 1.15)	0.03

En cuanto a la ocupación materna durante la gestación se obtuvieron resultados similares en los grupos de casos y controles, con un 62.5% de madres dedicadas al hogar en el primer grupo y un 55.6% en el grupo de controles [OR (IC 95%) = 0.75 (0.31 – 1.78), $p = 0.51$] (Tabla 8).

Con respecto al factor relacionado con el control prenatal se calculó un OR (IC 95%) = 0.88 (0.16 – 4.63), $p = 0.88$ (Tabla 8).

En el apartado de ingesta de suplementos con ácido fólico durante el embarazo, se encontró positivo en un 52.5% en el grupo de casos y en un 73.3% en el grupo de controles [OR (IC 95%) = 1.01 (0.66 -1.54), $p = 0.10$] (Tabla 8).

En el rubro sobre ingesta de medicamentos el antecedente se encontró positivo en un 47.5% de casos y en el 26.7% de los controles; observándose un incremento en el riesgo para el desarrollo de DTN [OR (IC 95%) = 2.61 (1.05 - 6.48), $p = 0.06$] (Tabla 8). En la Tabla 9 se muestran los medicamentos ingeridos con mayor frecuencia durante el embarazo en el grupo de casos y controles.

Con respecto a la presencia de hipertermia en el embarazo, se obtuvo un OR (IC 95%) = 1.46 (0.55 – 3.85) ($p = 0.55$) (Tabla 8).

En cuanto a la presencia de antecedentes familiares, se encontró una frecuencia del 20% en el grupo de casos, comparado con un 6.7% en el grupo de controles, ($p = 0.12$) (Tabla 8).

El antecedente materno relacionado con el consumo de tabaco fue positivo en el 12.5% de los casos y en el 4.4% de los controles, observándose un incremento en el riesgo para DTN [OR (IC 95%) = 3.07 (0.56 -16.80), $p = 0.17$] (Tabla 8). Al comparar la ingesta de bebidas alcohólicas en nuestros grupos se obtuvo ($p = 0.01$) (Tabla 8).

Se encontró la presencia de complicaciones en el embarazo en el 47.5% de los casos y en el 42.2% de los individuos en el grupo de controles [OR (IC 95%) = 1.42 (0.73 – 2.74), $p = 0.47$]. Analizándolos de forma individual los problemas más frecuentes fueron la amenaza de aborto [OR (IC 95%) = 1.46 (0.36 – 5.87), $p =$

0.54], infección de vías urinarias [OR (IC 95%) = 1.14 (0.33 – 3.89), $p = 0.82$] e infección vaginal [OR (IC 95%) = 1.46 (0.36 – 5.87), $p = 0.59$] (Tabla 10).

Tabla 8.

Variable	Caso N (%)	Control N (%)	OR (IC 95%)	P
Ocupación Hogar	62.5	55.6	*	0.51
Suplemento con AF	52.5	73.3	1.01 (0.66 – 1.54)	0.10
Ingesta de medicamento	47.5	26.7	2.61 (1.05 – 6.48)	0.06
Hipertermia	7.5	6.7	1.46 (0.55 – 3.85)	0.55
Antecedentes familiares	20	6.7	*	0.12
Tabaquismo	12.5	4.4	3.07 (0.56 – 16.80)	0.17
Bebidas alcohólicas	12.5	0	*	0.01
Complicaciones	47.5	42.2	1.42 (0.73 – 2.74)	0.47

* No calculada por presencia de celdas con 0.

Tabla 9.

Medicamento	Caso N (%)	Control N (%)
α-Metildopa e hidralacina	5	0
Penicilina	10	4.4
Paracetamol	5	4.4

Tabla 10.

Variables	OR (IC 95%)	P
Amenaza de aborto	1.46 (0.36 – 5.87)	0.54
Infección de vías urinarias	1.14 (0.33 – 3.89)	0.82
Infección vaginal	1.46 (0.36 – 5.87)	0.59

Se encontró un promedio de 9.17 ± 3.36 en el número de consultas recibidas de control prenatal en el grupo de los casos y de 8.22 ± 3.61 en los controles ($p = 0.23$).

El promedio de a edad gestacional del inicio de ingesta de ácido fólico en los casos fue de 2.20 ± 0.95 meses y en el grupo control de 1.67 ± 1.80 meses ($p = 0.22$).

Con relación al índice de masa corporal (IMC) materno previo al embarazo, se obtuvo un promedio de 25.1 ± 4.94 en el grupo de casos y de 22.84 ± 3.47 en el grupo control ($p = 0.03$) (Tabla 11).

El incremento de peso en las madres del grupo de los casos fue en promedio 12.64 ± 6.23 kg, en los controles fue de 10.22 ± 4.40 kg ($p = 0.05$) (Tabla 11).

Con respecto al consumo de tortillas de maíz los resultados fueron: promedio 5.44 ± 3.10 en los casos y de 6.48 ± 5.02 en los controles ($p = 0.26$).

Variable	Casos Media \pm DS	Controles Media \pm DS	OR (IC 95%)	P
-----------------	--	--	--------------------	----------

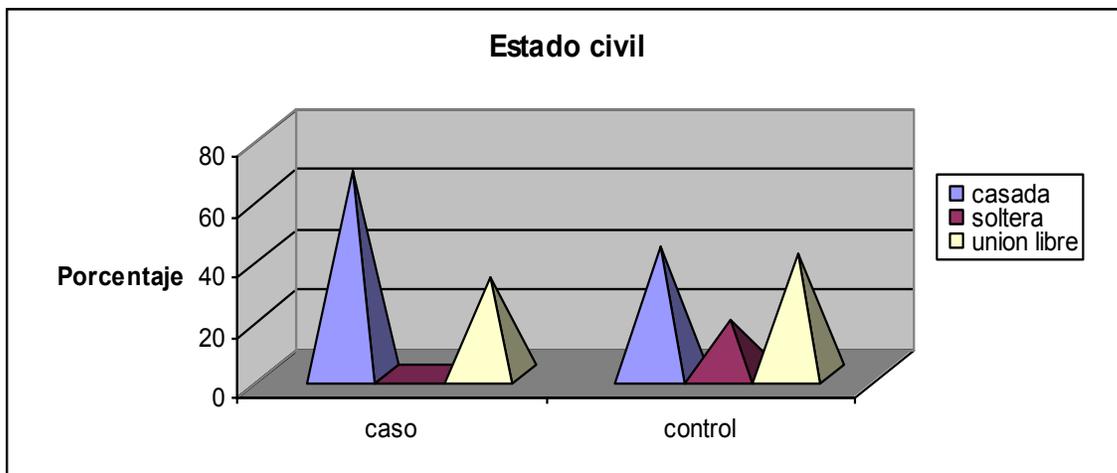
Número de consultas	9.17 ± 3.36	8.22 ± 3.61	*	0.23
Inicio de Control prenatal	2.08 ± 1.32	2.19 ± 1.44	*	0.74
Inicio de ingesta de Ácido Fólico	2.20 ± 0.95	1.67 ± 1.80	*	0.22
IMC materno	25.01 ± 4.94	22.84 ± 3.47	1.13 (1.00- 1.27)	0.03
Incremento de peso	12.64 ± 6.23	10.22 ± 4.40	1.09 (0.99 – 1.21)	0.05
Duración del embarazo	8.85 ± 0.43	8.69 ± 0.63	*	0.17
Ingesta de tortillas	5.44 ± 3.10	6.48 ± 5.02	0.93 (0.84 – 1.04)	0.26

Tabla 11.

* No calculada.

Con relación al estado civil de la madre de los individuos estudiados, se encontró una frecuencia del 67.5% de mujeres casadas y 32.5% en unión libre, en el grupo de casos, mientras que en el grupo de controles el 42.2% eran casadas y un 32.5% vivían en unión libre, el resto eran solteras ($p = 0.0001$) (Gráfica 1).

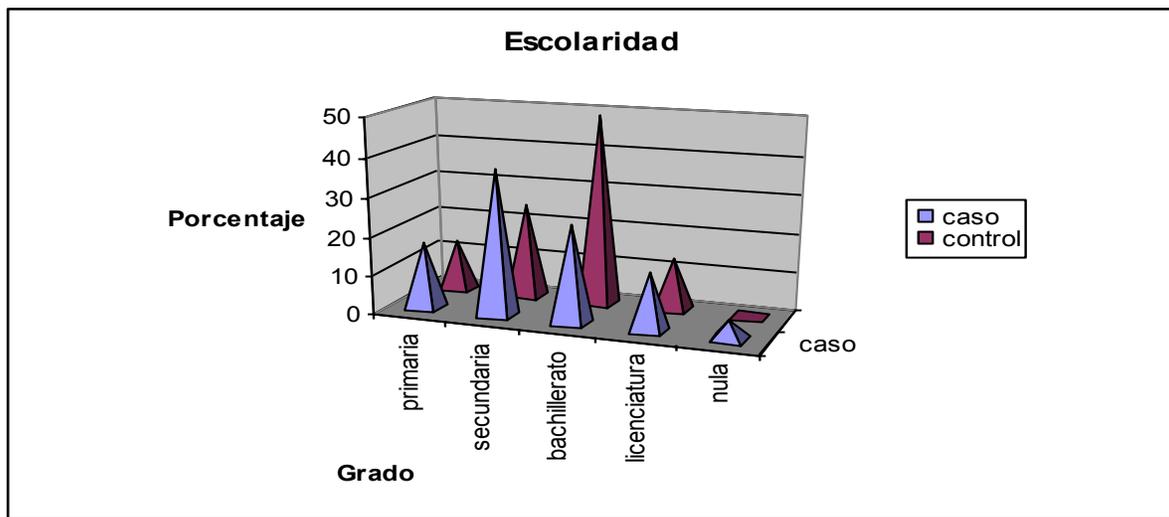
Gráfica 1.



Los datos obtenidos en cuanto a la escolaridad de las madres de los individuos incluidos en el estudio, fueron los siguientes: el 37.5% de los casos tenían una escolaridad secundaria, el 25% tenía escolaridad media superior,

17.5% con escolaridad primaria, 15% con estudios profesionales y el resto sin grado escolar alguno. En el grupo de los controles el 48.9% tenían escolaridad media superior, 24.4% con escolaridad secundaria, 13.3% con estudios a nivel profesional y el resto con escolaridad primaria ($p = 0.14$) (Gráfica 2).

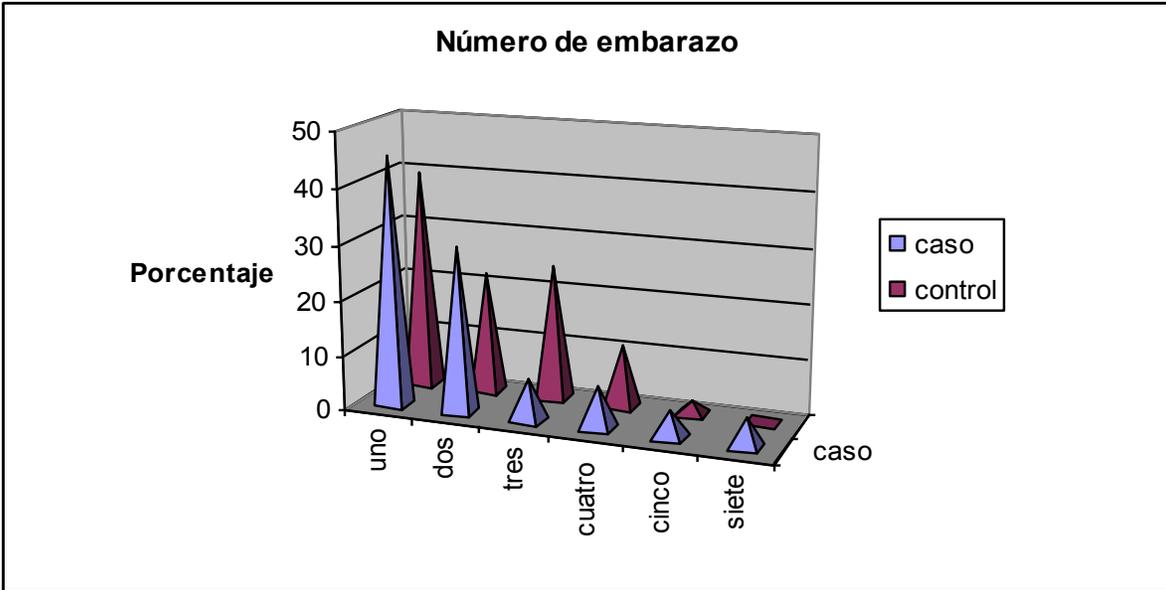
Gráfica 2



c) Descripción de los casos.

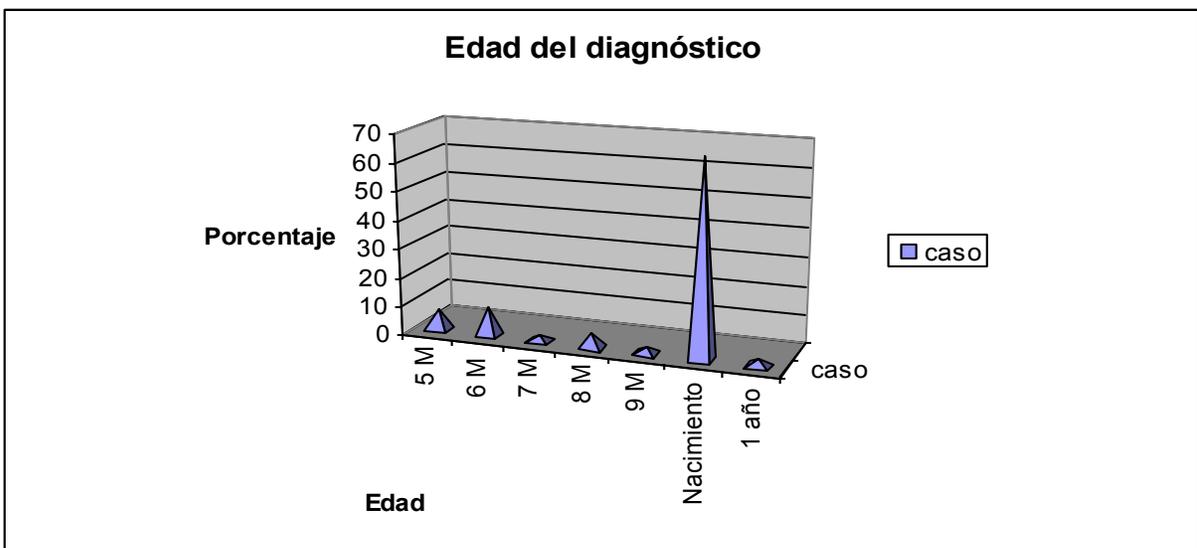
En la Gráfica 3 se muestra la frecuencia del número de embarazo del cual fueron producto cada uno de los casos [OR (IC 95%) = 1.02 (0.74 – 1.39), $p = 0.88$]

Gráfica 3

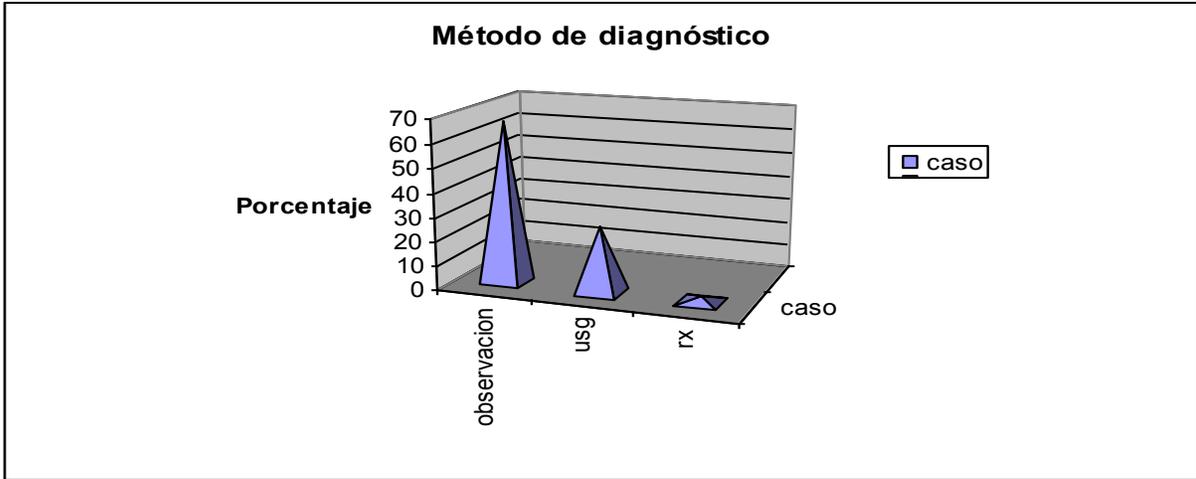


Con relación al método de diagnóstico de la enfermedad, se observó una frecuencia importante de casos diagnosticados al nacimiento y el método mas frecuente fue por observación (Grafica 4 y Gráfica 5), representando el 67.5% de los casos.

Grafica 4.

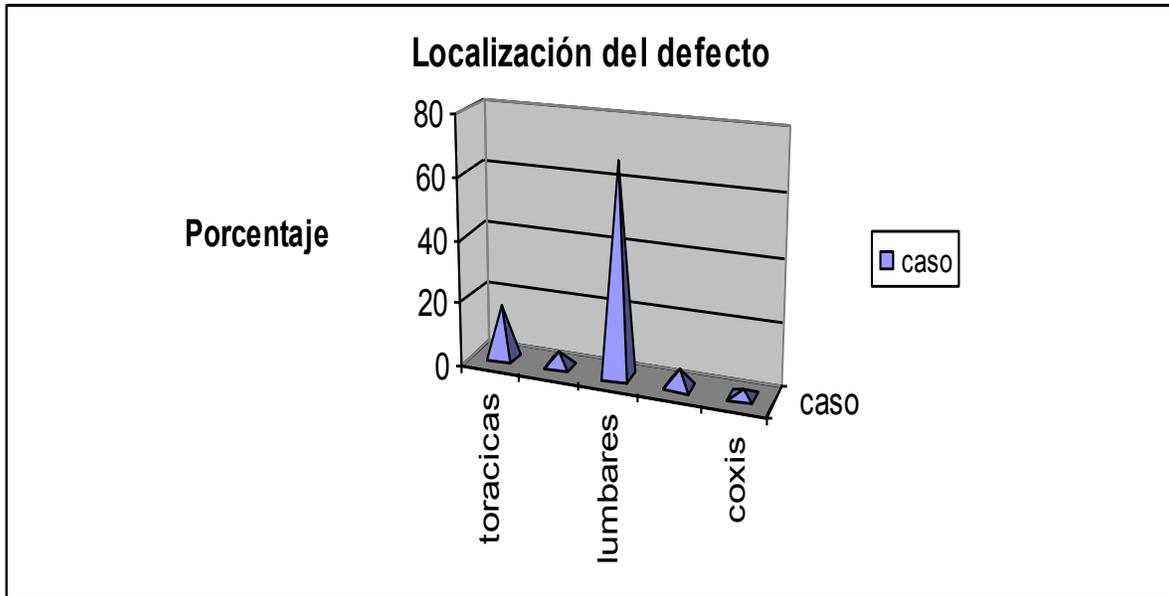


Gráfica 5.



La localización del defecto que fue observada con mayor frecuencia fue la lumbar, representando el 67.5% de los casos (Gráfica 6).

Gráfica 6.



Se interrogó el antecedente de realización de ultrasonidos durante el embarazo, encontrándose positivo en el 74% de individuos en el grupo de casos y el 91.1% de los controles ($p = 0.37$) (Tabla 12).

El tipo de parto realizado en los casos fue predominantemente cesárea con una frecuencia del 74.4% y en los casos solo del 44.4% [OR (IC 95%) = 3.62 (1.43 – 9.17), $p = 0.0001$].

La frecuencia de antecedentes de abortos en las madres de los individuos también fue mayor en el grupo de casos, siendo positivo en el 27.5% de éstos y solo en el 8.9% de los controles ($p = 0.0001$) (Tabla 12).

Tabla 12.

Variable	Caso N (%)	Control N (%)	P
USG	74	91.1	0.37
Parto cesárea	74.4	44.4	0.0001
Abortos	27.5	8.9	0.0001

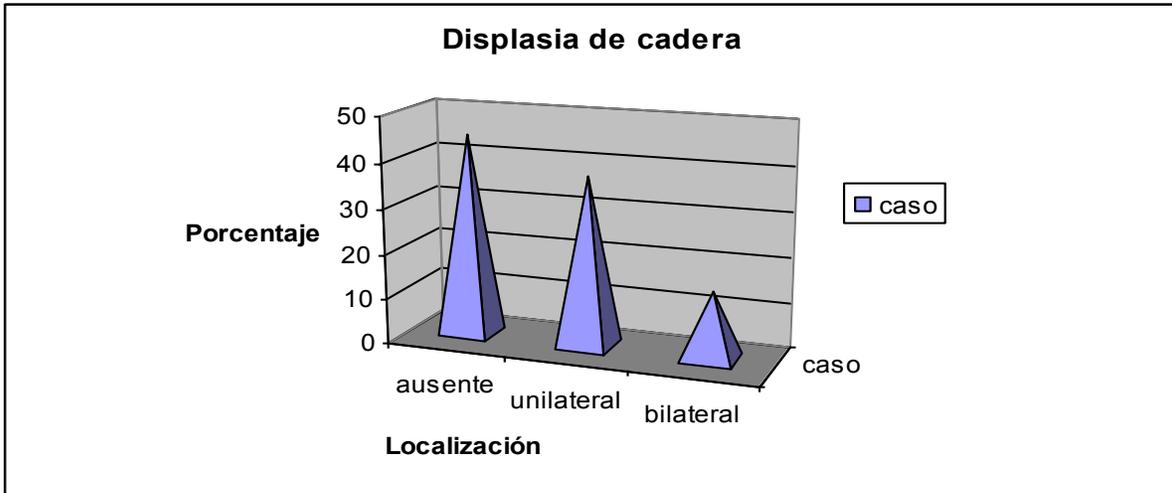
Con respecto a la presencia de anomalías asociadas con el padecimiento estudiado, se tomaron en consideración Hidrocefalia, siendo positiva en el 60% de los casos; Displasia del desarrollo de la cadera (DDC), presente en el 46.6% de los pacientes; Pie equino varo aducto congénito (PEVAC), positivo en 37.5% de los individuos, la presencia de compromiso de vías urinarias, positivo en el 17.5%; así como otras anomalías, entre ellas, criptorquidia, estrabismo, etc (Tabla 13).

Tabla 13.

Anomalías	Positiva N (%)	Negativa N (%)
Hidrocefalia	30.0	67.5
DDC	46.6	45
PEVAC	37.5	60
Vías urinarias	17.5	82.5
Otras	22.5	77.5

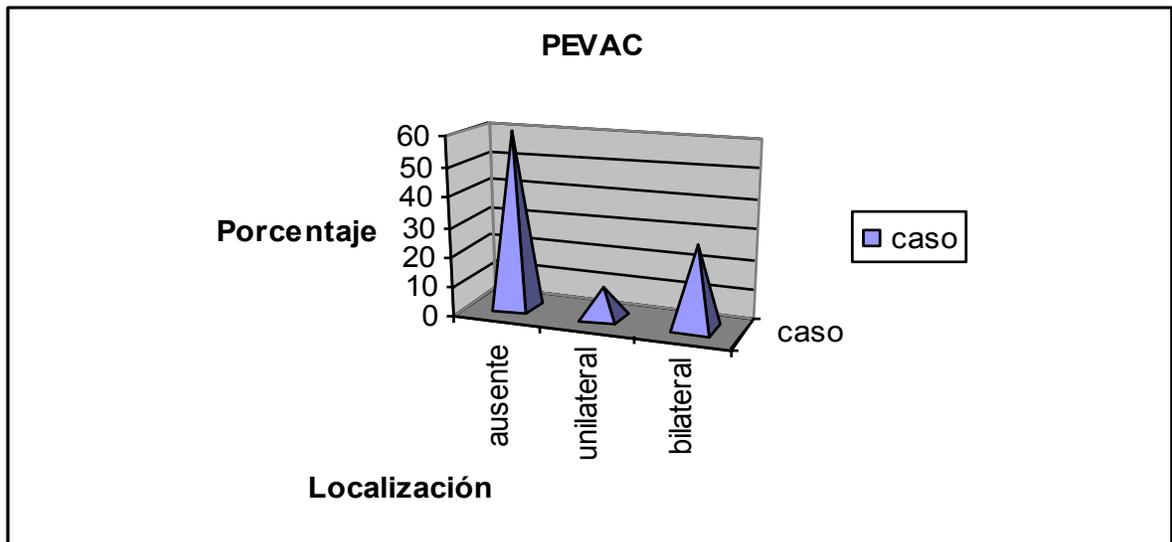
En la Gráfica 7 se muestra la frecuencia de la localización de la DDC.

Gráfica 7.



La Gráfica 8 muestra la frecuencia de localización del PEVAC.

Gráfica 8.



DISCUSIÓN

Los DTN son de las malformaciones mas frecuentes en la mayoría de las poblaciones del mundo, incluyéndose nuestro país. Estos padecimientos en conjunto son causa importante de morbi-mortalidad, principalmente en los primeros años de vida, representando gastos importantes en los servicios de salud pública, además de su importancia en la dinámica familiar.

En el presente trabajo se estudiaron 40 pacientes con diagnóstico de DTN y 45 controles, con la finalidad de identificar la frecuencia de los factores de riesgo para dicho padecimiento en población mexicana.

En cuanto a factores demográficos estudiados se observaron edades similares en los grupos de casos y controles. No se encontró predominio de sexo en ninguno de ambos grupos, que difiere con lo reportado en la literatura, que reporta una frecuencia mayor de mayor afectación en el sexo masculino. (Mitchell L, 2005)

En los factores de riesgo relacionados con los descritos en la literatura no se encontró relación con la ingesta de acido fólico en el periodo periconcepcional [OR (IC 95%) = 1.01 (0.66-1.54), tampoco se observó relación con la ingesta de tortillas de maíz ($p = 0.26$), la cual recientemente se ha relacionado con una mayor exposición a las fumonisinas y mayor frecuencia a DTN. En cuanto al grado de escolaridad materno tampoco se encontró asociación OR (IC 95%) = 0.90 (0.58-1.39). Los datos relacionados con el IMC no muestran asociación con los DTN OR (IC 95%) = 1.13 (1.00-1.27), aunque, en estudios previos, estos se han

relacionado con un riesgo incrementado para el desarrollo de DTN. (Cabrera R, 2004).

La edad de los padres no mostró asociación; ya que la materna obtuvo un OR (IC 95%) = 1.03 (0.96-1.10) y la paterna OR (IC 95%) = 1.07 (1.0-1.15). Por lo que respecta a control prenatal se obtuvo OR (IC 95%) = 0.88 (0.16-4.63) no encontrándose como factor de riesgo asociado. La presencia de antecedentes familiares del padecimiento tampoco se mostró un valor significativo ($p = 0.12$).

El valor OR en cuanto a la ingesta de bebidas alcohólicas no pudo ser calculado, sin embargo se observa una mayor frecuencia de este antecedente en las madres de los pacientes con DTN, lo cual concuerda con otros estudios donde se ha encontrado asociación con esta entidad (Chih-Ping,2008).

Los factores que se encontraron asociados fueron la ingesta de medicamentos durante el embarazo OR (IC 95%) = 2.61 (1.05-6.48), los medicamentos mas frecuentemente utilizados en el grupo de casos fueron alfa metildopa, hidralacina, derivados de penicilinas y paracetamol, sin embargo, no se conoce con exactitud la edad gestacional en la que fueron ingeridos por lo que la relación real con el padecimiento es incierta. Con respecto a la presencia de hipertermia se obtuvo OR (IC 95%) = 1.46 (0.55-3.85) valor que no es indicativo de una asociación importante, sin embargo se puede observar una tendencia a un incremento en el riesgo para la presencia de la enfermedad. Otro factor que mostró asociación fue el consumo de tabaco en periodo gestacional OR (IC 95%) = 3.07 (0.56-16.80), este factor, es uno de los que mostró mayor asociación con el padecimiento. Esta relación ha sido observada en estudios previos por lo que requerirá de mayor estudio.

En cuanto a las complicaciones durante el embarazo se encontró OR (IC 95%) = 1.42 (0.73-2.74). Considerándolos individualmente, la amenaza de aborto, presenta un incremento en el riesgo para los DTN OR (IC 95%) = 1.46 (0.36-5.87), así como también para la presencia de infección vaginal durante la gestación, no siendo así la infección de vías urinarias.

En cuanto al estado civil materno durante la gestación ($p = 0.0001$) también se observa un valor significativo.

Se encontró asociación con el antecedente de amenaza de aborto en nuestros casos ($p = 0.0001$).

La localización del defecto en vértebras lumbares fue la mas frecuentemente encontrada, presentándose también de forma frecuente hidrocefalia y displasia congénita de cadera como anormalidades asociadas.

En nuestro grupo de estudio, un alto porcentaje de pacientes (67.5%) fue diagnosticado hasta el momento del nacimiento, esta situación representa un serio problema en los auxiliares de diagnóstico, debido a que no existe normatividad en la capacitación del personal de salud que realiza dichos estudios. Es necesario tomar medidas al respecto para realizar un diagnóstico temprano y evitar complicaciones.

CONCLUSIONES

Existen diversos factores de riesgo para los DTN descritos hasta el momento, en nuestro estudio se encontró asociación con tabaquismo, ingesta de medicamentos, amenaza de aborto e infección vaginal.

Es necesario realizar estudios con una población mayor, que incluya población de diferentes áreas geográficas e incluyendo otros tipos de DTN que los observados en nuestro hospital para así determinar los factores que más se asocian con grupos poblacionales específicos.

ANEXO 1



INR

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA PACIENTES CON DEFECTOS DEL TUBO NEURAL.

No: _____

Caso: _____ Control: _____

Nombre: _____ Edad: _____

Sexo: _____ Número de registro: _____

Lugar de origen: _____ Teléfono: _____

Lugar de origen de la madre: _____

Lugar de origen del padre: _____

Edad de la madre a la gestación: _____ Edad del padre a la gestación: _____

Estado civil (madre): _____ Escolaridad (madre): _____

Enfermedades crónicas en la madre: no _____ si _____

¿Cuáles? _____

Ocupación materna en periodo periconcepcional: _____

Número de embarazo: _____ Control prenatal: no _____ si _____

Mes de inicio: _____

No. de consultas: _____

Ingesta de ácido fólico periconcepcional: no _____ si _____

Tiempo de inicio: _____ Duración: _____

Ingesta de medicamentos durante el embarazo: no _____ si _____

¿Cuáles? _____

Edad gestacional en que ingirió medicamentos: _____ Tiempo: _____

Enfermedades durante el embarazo: no _____ si _____

¿Cuáles? _____
Tratamiento utilizado: _____
Hipertermia en el embarazo: no _____ si _____
Causa: _____
¿Cuándo? _____ ¿Cuánto tiempo? _____
Tratamiento: _____
Talla materna: _____ Peso antes del embarazo: _____ IMC: _____
Incremento de peso en el embarazo: _____
USG en el embarazo: no _____ si _____
¿Cuándo? _____
Resultado: _____
Duración del embarazo: _____ Tipo de parto: _____
Complicaciones en el parto: _____
Cantidad de consumo de tortillas de maíz periconcepcional: _____
Tabaquismo periconcepcional: no _____ si _____
Cantidad: _____
Ingesta de bebidas alcohólicas en periodo periconcepcional: no _____ si _____
Cantidad: _____
Edad del diagnóstico: _____ Método: _____
Localización del defecto: _____ Tamaño del defecto: _____
Anomalías asociadas: _____
Tratamiento quirúrgico realizado: _____
Antecedentes familiares de DTN: no _____ si _____
Grado de parentesco: _____
Abortos: no _____ si _____

BIBLIOGRAFÍA

- Acuña, Juan; La prevención de los defectos del tubo neural con ácido fólico, Organización Panamericana de la Salud,. Centers for Disease Control y Prevention.
- Beaudin, Anna E.; Folate-mediated one-Carbon metabolism and Neural Tube Defects: Balancing genome synthesis and gene expression; Birth Defects Research (Part C), 2007, 81:183.
- Berry, Robert J.; Prevention of neural-tube defects with folic acid in China; The New England Journal of Medicine; 1999, Vol. 341, No. 20:1485-1490
- Boyles Abee L., Neural tube defects and folate pathway genes: Family-based association test of gene-gene and gene-environmental interactions, Environmental Health Perspectives, 2006, Vol 114, No 10, 1547-1552.
- Byrne, Julianne; An intervention study to increase knowledge and use of folic acid among relatives in Neural Tube Defect-Affected families in Washington, D.C.; Birth Defects Research (Part A) 2005, 73:424-429.

- Cabrera Robert M., Investigations into the etiology of neural tube defects, Birth defects research (Part C), 2004, 72:330-334.
- Chih-Ping Chen, Prenatal diagnosis, fetal surgery, recurrence risk and differential diagnosis of neural tube defects, Taiwan J Obstet Gynecol, septiembre 2008, Vol 47, No 3, 283-290.
- Chih-Ping Chen, Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (VII), Taiwan J Obstet Gynecol, septiembre 2008, vol 47, No. 3., 276-282.
- Chih-Ping Chen, Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (VI), Taiwan J Obstet Gynecol, septiembre 2008, vol 47, No. 3., 267-275.
- Chih-Ping Chen, Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (IV), Taiwan J Obstet Gynecol, junio 2008, vol 47, No. 2., 141-150.
- Chih-Ping Chen, Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (III), Taiwan J Obstet Gynecol, junio 2008, vol 47, No. 2., 131-140.

- Chih-Ping Chen, Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (V), Taiwan J Obstet Gynecol, septiembre 2008, vol 47, No. 3., 259-266.
- Chih-Ping Chen, Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (II), Taiwan J Obstet Gynecol, marzo 2008, vol 47, No. 1., 10-17.
- Chih-Ping Chen, Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (I), Taiwan J Obstet Gynecol, marzo 2008, vol 47, No. 1., 1-9.
- De Marco Patricia, Merello Elisa, Mascelli Samantha, Capra Valeria, Current perspectives on the genetic causes of neural tube defects, Neurogenetics (2006) 7: 201-221.
- Gardiner, Paula M.; The clinical content of preconception care: nutrition and dietary supplements; American Journal of Obstetrics and Gynecology, Supplement to December 2008, 345-356.

- Harold Kalter, Teratology in the 20th Century, Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established, Neurotoxicology and Teratology, 25 (2003), 131-282.
- Jauffret E., Spina bifida, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 2006, 26-472-B-10.
- Jurloff, Diana M., Harris, Muriel J., Mouse models for neural tube closure defects, Human Molecular Genetics, 2000, Vol. 9, No, 6 Review, 993-1000.
- Kirkpatrick Timothy J., Neural tube defects: Genetics, Encyclopedia of life sciences, 2006, 1-5.
- McInnes Roderick R, Toward understanding the genetic basis of neural tube defects, Clin Genet, 2007: 71: 295-310.
- Mitchell Laura E., Epidemiology of neural tube defects, American Journal of Medical Genetics Part C, 2005, 135C:88-94.
- Monika Gos, Szpecht-Potocka Agnieszka, Genetic basis of neural tube defects. Genes correlated with folate and methionine metabolism, J. Appl. Genet. 43(4), 2002, 511-524.

- Padmanabhan Rengasamy, Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects, *Congenital Anomalies*, 2006; 46, 55-67.
- Patterson, David; Folate metabolism and the risk of Down syndrome; *Down Syndrome Research and Practice*; Octubre 2008, Vol. 12, 93-97.
- Peña G, I, Frecuencia del polimorfismo C677T del gen MTHFR en pacientes con labio hendido con o sin paladar hendido no sindrómicos, 2009.
- Rasmussen, Sonja A., Chu, Susan Y., Kim Shin Y., Schmid Christopher H., Lau Joseph., Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis., *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008, 611-619.
- Shaer, Catherine M; Chercheir, Nancy; Schulkin, Jay; Myelomeningocele: A review of the epidemiology, genetics, risk factor for conception, prenatal diagnosis, and prognosis for affected individuals; *Obstetrical and Gynecological Survey*; Vol. 62; No. 7; 471-479.
- Stevenson Roger E., Hall Judith G., *Human malformations and related anomalies*, Second edition, 2006, 3-71

- Van der Linden, Ivon J. M.; Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk, Symposium on “Micronutrients through the life cycle; Proceedings of the Nutrition Society, 2006, 65, 204-215.
- Van Der Put, Natalie M.J; Van Straaten, Henny W.M.; Trijbels, Frans J.M.; Blom, Henk J; Folate, homocysteine and neural tube defects: An overview; Exp Biol Med; 2001; Vol. 226(4); 243-270.
- Van der Put, Natalie; Gabreëls, Fons; Stevens, Erik; A second common mutation in the Methylene-tetrahydrofolate Reductase Gene: An additional risk factor for Neural-Tube Defects?; Am. J. Hum. Genet; 1998, 62:000-000.
- Wilcken B.; Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5-10 methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide; J Med Genet 2003; 40:619-625.