



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

ESTIMACIÓN ACTUAL DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN MÉXICO,
2004-2021

T E S I S

Para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

DR. CRISTIAN JAIR MORENO CAMPOS

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Asesora de Tesis

DRA. MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ SIBAJA

DRA. DIANA YAZMÍN COPADO MENDOZA

Asesores Metodológicos



INPer

CIUDAD DE MÉXICO

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

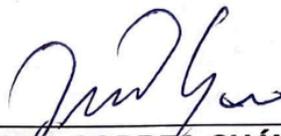
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**"ESTIMACIÓN ACTUAL DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN MÉXICO,
2004-2021"**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ SIBAJA
Asesor (a) Metodológico de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. DIANA YAZMÍN COPADO MENDOZA
Asesor (a) Metodológico de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



ÍNDICE

I. RESUMEN	03
II. ABSTRACT	04
III. ANTECEDENTES.....	05
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	06
V. RESULTADOS	07
VI. DISCUSIÓN	08
VII. CONCLUSIONES	08
VIII. REFERENCIAS.....	09
IX. ANEXOS	10



“ESTIMACIÓN ACTUAL DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN MÉXICO, 2004-2021”

RESUMEN

OBJETIVO. Los defectos del tubo neural (DTN) son las malformaciones más comunes del sistema nervioso central y afectan negativamente el desarrollo del cerebro, la médula y los nervios espinales. El propósito de este estudio es describir la situación actual de la Vigilancia Epidemiológica de los DTN en México, durante el periodo comprendido entre 2004 al 2021. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio epidemiológico transversal que incluye todos los casos de abortos, recién nacidos vivos u óbitos en los que independientemente de la semana de gestación y peso se detecte algún DTN según la clasificación propuesta en toda la república mexicana del año 2004 al 2021. Se expresaron los resultados en tasas, frecuencias y porcentajes. **RESULTADOS.** Con un análisis aún en curso se encontró que durante el periodo de estudio 2004 al 2021 se registraron un total de 12,919 reportes de defectos del tubo neural. La tasa de prevalencia de defectos del tubo neural en este periodo fue de 3/10,000 nacimientos, y el defecto más frecuentemente encontrado es la espina bífida con un total de 48.1% en la distribución de casos de DTN y una tasa de prevalencia de 1.4 por 10,000 nacimientos. **CONCLUSIONES.** Los defectos del tubo neural tienen una alta prevalencia en nuestro país y son un problema de salud pública los cuales se asocian con una mortalidad, morbilidad, discapacidad a largo plazo y costos psicológicos y económicos considerables. Este estudio representa la integración de la información y la estimación más completa hasta la fecha de la prevalencia de los defectos del tubo neural en México.

Palabras clave: Defectos del tubo neural, Vigilancia Epidemiológica, espina bífida.



"UPDATE ESTIMATES OF NEURAL TUBE DEFECTS IN MÉXICO, 2004-2021"

ABSTRACT

OBJECTIVE. Neural tube defects (NTDs) are the most common malformations of the central nervous system and negatively affect the development of the brain, spinal cord, and spinal nerves. The purpose of this study is to describe the current situation of the Epidemiological Surveillance of NTDs in México, during the period from 2004 to 2021. **METHODS.** A cross-sectional epidemiological study was conducted that includes all cases of abortions, live births or deaths in which, regardless of the week of gestation and weight, a NTD is detected according to the proposed classification throughout the Mexican Republic from 2004 to 2021. The results were expressed in rates, frequencies, and percentages. **RESULTS.** With an analysis still in progress, it was found that during the study loss from 2004 to 2021, a total of 12,919 reports of neural tube defects were registered. The prevalence rate of neural tube defects in this period was 3/10,000 births, and the most frequently found defect is spina bifida with a total of 48.1% in the distribution of NTD cases and a prevalence rate of 1.4 per 10,000 births. **CONCLUSIONS.** Neural tube defects have a high prevalence in our country and are a public health problem which are associated with mortality, morbidity, long-term disability, and considerable psychological and economic costs. This study represents the integration of information and the most comprehensive estimate to date of the prevalence of neural tube defects in Mexico.

Key words: Neural tube defects, Epidemiological surveillance, spina bifida.



ANTECEDENTES

Los Defectos del Tubo Neural (DTN), son alteraciones producidas en la neurulación, afectan las estructuras que dan protección al SNC, con un defecto primario común como causa básica, puede afectar al cerebro, a la médula espinal o ambos, involucrando en grados diversos el tejido meníngeo, óseo, muscular y tegumentario. condicionan un trastorno clínico de diversa gravedad, de acuerdo con la intensidad y localización del defecto.(1)

Se considera que los defectos del tubo neural tienen una de las tasas de incidencia más elevadas de todas las malformaciones congénitas. Dichas tasas varían de una población a otra y también, según se descubrió, en función de factores geográficos, del tiempo y de ciertas características demográficas maternas. (2). Su incidencia mundial es de 1 a 10 por cada 1,000 Recién nacidos vivos, (3)

Los DTN tienen una etiología multifactorial, incluyendo factores genéticos, biológicos y ambientales, por lo que los DTN no tienen una distribución homogénea a nivel mundial. Se sabe que el consumo de ácido fólico durante el periodo periconcepcional disminuye el riesgo de presentar DTN, Partiendo de las investigaciones, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) se calcula que, si todas las mujeres en edad reproductiva consumieran diariamente 400 µg de ácido fólico, se podría prevenir del 50% al 70% del total de casos de espina bífida y anencefalia. (3) (4)

A partir de 1998, los Estados Unidos ordenaron la fortificación de los productos de cereales enriquecidos. (5) A partir de 2008 en México se implementó la fortificación obligatoria con ácido fólico de las harinas de trigo y maíz, con 140 µg de ácido fólico por cada 100 g. de harina.

En México el estudio y la vigilancia epidemiológica de los DTN al nacimiento inició al final de la década de los ochenta al observar un aumento en la incidencia de casos, principalmente anencefalia en los estados del norte del país, pero no fue hasta 1999 que se establece el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos del Tubo Neural (SVEDTN), con la participación de todas las entidades federativas donde se emiten reportes trimestrales disponibles a la actualidad. (6)

Es importante conocer la incidencia de los DTN en México al representar un problema de salud pública los cuales se asocian con una mortalidad, morbilidad, discapacidad a largo plazo y costos psicológicos y económicos considerables.

En este estudio describiremos los datos disponibles del SVEDTN y generaremos la prevalencia total de DTN desde su notificación epidemiológica y la adición obligatoria de ácido fólico a las harinas de trigo y maíz.



MATERIAL Y MÉTODOS

se trata de un estudio epidemiológico transversal de estimación actual por prevalencia de casos mediante la recolección del total de los informes notificados por la fuente de información primaria en el SVEDTN a nivel nacional. Según la definición operacional del SVEDNT (Tabla 1) se incluyen todos aquellos casos registrados de aborto, recién nacido vivo u óbito en los que independientemente de la semana de gestación y peso se detecte.

La información se obtuvo a partir de reportes de la base de datos de DTN del SVEDTN que recaba rutinariamente cualquier caso presentado en México que cumpla con la definición operacional (Tabla 1), independientemente si el diagnóstico se realizó prenatal o posnatalmente. Se integraron todos los datos desde el año 2002, se homologaron los diagnósticos según la definición operacional, se filtraron los registros para el período de interés excluyendo los años 2002 y 2003 debido a un registro incompleto de datos. Determinando que el análisis se realizaría en el periodo comprendido entre los años 2004-2021.

Para determinar cuántos casos se reportaron por año, se realizó estadística descriptiva, se reportaron como frecuencias relativas (porcentajes) y se calculó la tasa anual de prevalencia de defectos del tubo neural la cual se expresa como el número total de casos, dividido por el número total de nacidos en el país por cada año, expresada por 10,000 nacimientos. Este mismo análisis se realizó de acuerdo con el tipo de defecto del tubo neural.

El estudio comprenderá también, el análisis de las variables demográficas y resultados perinatales relevantes contenidas en la base de datos, (edad materna, Edad gestacional al nacimiento en semanas, institución que notifica). La notificación del lugar de donde se realizó el reporte se realizará de acuerdo con la clasificación propuesta por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México 2012, los 32 estados del país y la Ciudad de México se dividieron en 3 regiones, de la siguiente manera: Región Norte (Baja California, Baja California Sur, Coahuila, Chihuahua, Durango, Nuevo León, Sinaloa, Sonora, Tamaulipas y Zacatecas); región Centro (Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Nayarit, Querétaro, San Luis Potosí y Tlaxcala); Región Sur (Campeche, Chiapas, Guerrero, Morelos, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, Tabasco, Veracruz y Yucatán); y Ciudad de México (Distrito Federal). (10) para conocer la distribución regional de notificación.

Se realizará además un análisis de cambios estructurales para conocer el impacto de la fortificación con ácido fólico de manera obligatoria a todas las harinas de trigo en México (2008). Así como el análisis de la relación entre la prevalencia de DTN y la prevalencia de patologías conocidas como factores de riesgo de estos defectos (diabetes mellitus y obesidad). En el análisis de cambios estructurales, se aplicó el llamado "Proceso de fluctuación empírica", a las observaciones diarias de casos reportados de DTN. Mediante el proceso CUSUM (cumulative sums of standardized residuals). Implementado en el lenguaje de programación R (4.2.3), específicamente se usó el paquete strucchange.



RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio 2004 al 2021 se registraron un total de 12,919 reportes de defectos del tubo neural. La tasa de prevalencia de defectos del tubo neural en el país durante este periodo fue de 3/10,000 nacimientos. El número total de casos y la prevalencia anual de DTN se indica en la Tabla 2.

De acuerdo con la definición operacional de DTN, en el periodo del 2004 al 2021 la espina bífida ocupó el primer sitio con un total de 48.1% en la distribución de casos de DTN y una tasa de prevalencia de 1.4 por 10,000 nacimientos. Al analizar por subtipo de defecto la distribución fue de 36.9% para Espina Bífida-Mielomeningocele, 6.8% para espina bífida-meningocele y 4.4% para espina bífida-otros tipos de espinas bífidas. El segundo tipo de DTN con mayor frecuencia fue la anencefalia con 42.8% y una tasa de prevalencia de 1.2 por 10,000 nacimientos y en tercer lugar el encefalocele con 8.8% y una tasa de prevalencia de 0.2 por 10,000 nacimientos. (Gráfico 1)

Al realizar un análisis parcial del cambio estructural en el número de casos asociado a de la fortificación obligatoria con folato de las harinas de trigo y maíz, con 140 μg de ácido fólico por cada 100 g. de harina en el 2008, se observó una disminución del número total de casos de DTN en el siguiente año del 17.5%.

La prueba "OLS-based CUSUM" mostró un valor de $p < 2.2\text{e-}16$ (es decir, casi cero) lo cual indica que existen cambios estructurales en la serie de tiempo, definidos como cambios en la tendencia del número de casos registrados. Después se procedió a estimar los puntos de quiebre, entendidos como los puntos en los que inician estos cambios de tendencia. Resultó, de acuerdo con el criterio de información bayesiana (BIC) y a la suma de residuales al cuadrado (RSS), que tres puntos de quiebre eran los más relevantes. Estos puntos se encuentran en 2006-08-16, 2009-08-11 y 2018-10-10, luego se verificó que no existiera ningún otro punto de quiebre.

El segundo punto de quiebre, el de 2009, lo podemos interpretar, de acuerdo con la evidencia estadística, como el punto de inicio en el que se observa los efectos de la fortificación obligatoria con ácido fólico. El gráfico 2 presenta la distribución de los casos de DTN resaltando el año 2008 como implemento del ácido fólico en las harinas de trigo y su impacto subsecuente.



DISCUSIÓN.

En México no se conocen estimaciones actualizadas de la prevalencia de nacimientos de defectos del tubo neural y sus variables; la integración de la información que se realiza en este trabajo a través del SVEDTN como fuente primaria, permite describir el panorama epidemiológico en México y el comportamiento de algunos factores de riesgo relacionados con la ocurrencia de los mismos, este documento es el primero en notificar de manera conjunta la incidencia de dicho padecimiento desde su primer reporte epidemiológico digital.

Se considera que los DTN tienen una de las tasas de prevalencia más elevadas de todas las malformaciones congénitas, sin embargo, el comportamiento de aparición depende de distintas variables en los diferentes países y áreas geográficas. En Estados Unidos, la tasa de DTN oscila entre 4 a 10 casos por 10,000 nacimientos. (7) En México, reportes previos de incidencia muestran cifras de 5 a 25 casos por 10,000 nacidos vivos, cuyo rango es muy amplio, sin embargo, comprenden únicamente proyecciones de muestras pequeñas. En este estudio de 18 años se registraron con un total de 12.919 nacimientos afectados por DTN con tasa de prevalencia de DTN de 3 casos por 10,000 nacimientos. Estas variaciones pueden explicarse por cambios poblacionales, factores geográficos y de ciertas características demográficas maternas.

Respecto al tipo de defecto de tubo neural más frecuente En los Estados Unidos, las tasas de DTN, desglosadas por diagnóstico, la espina bífida se reporta como el DTN más frecuente con 53% del total de los casos, la anencefalia representa aproximadamente 34% de los DTN y otros defectos asociados a espina bífida se reportan en un 13%. (7) En nuestro estudio de integración global de información mexicana la espina bífida ocupa el primer sitio de frecuencia con un total de 48.1% en la distribución de casos de DTN con una tasa de prevalencia de 1.4 por 10,000 nacimientos, y la espina bífida ocupa el primer sitio con un total de 48.1% en la distribución de casos de DTN y una tasa de prevalencia de 1.4 por 10,000 nacimientos.

Respecto al análisis de la fortificación de ácido fólico a la harina, no existen estudios que comparen tendencias en México, siendo este estudio el primero en analizarlas. En Canadá se realizó un estudio donde se evaluó los cambios en la prevalencia de defectos del tubo neural antes y después de que se implementara la fortificación de los alimentos con ácido fólico. se reporta que la prevalencia de defectos del tubo neural disminuyó de 1,58 por 1000 nacimientos antes de la fortificación a 0,86 por 1000 nacimientos durante el período de fortificación completa, una reducción del 46 % la reducción observada en la tasa fue mayor para la espina bífida (una disminución del 53 %) que para la anencefalia y el encefalocele (disminuciones del 38 % y del 31 %, respectivamente). (8) En conclusiones la fortificación de alimentos con ácido fólico se asoció con una reducción significativa en la tasa de defectos del tubo neural. En nuestro estudio de integración global de información mexicana. Se visualizó una reducción del 17.5% en un año posterior a la implementación.

CONCLUSIÓN.

Al concluirse estos análisis este estudio presentará la estimación más completa hasta la fecha de la prevalencia de los defectos del tubo neural en México. Se completará con un informe de la prevalencia específica de las variables demográficas y análisis de la relación que existe entre los DTN y condiciones crónicas de las pacientes mexicanas.



REFERENCIAS:

1. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante G Pietro, Finnell RH. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. Vol. 111, Birth Defects Research. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 1455–67.
2. Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, et al. Updated Estimates of Neural Tube Defects Prevented by Mandatory Folic Acid Fortification-United States, 1995-2011 [Internet]. Available from: <http://www>.
3. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: A systematic literature review. PLoS One. 2016 Apr 1;11(4).
4. Blencowe H, Kancharla V, Moorthie S, Darlison MW, Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. Ann N Y Acad Sci. 2018;1414(1):31–46.
5. Honein MA, Leonard Paulozzi MJ, Mathews TJ, David Erickson MJ, Wong LYC, Pina Bifida MS. Impact of Folic Acid Fortification of the US Food Supply on the Occurrence of Neural Tube Defects [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
6. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS ESTANDARIZADOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL Y CRANEOFACIALES. 2021.
7. Viswanathan M, Treiman KA, Kish Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJJ, Nicholson WK. Evidence Synthesis Number 145 Folic Acid Supplementation: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force Acknowledgments [Internet]. 2017. Available from: www.ahrq.gov
8. De Wals P, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, Evans JA, et al. Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada A b s t r a c t [Internet]. Vol. 357, N Engl J Med. 2007. Available from: www.nejm.org



Anexo. FIGURAS

Diagnóstico y definición operacional de los defectos del tubo neural

DTN (Diagnóstico CIE-10)	Definición
Anencefalia (CIE-10 Q00.0)	Ausencia total o parcial del cerebro, junto con la ausencia parcial o total de la bóveda craneal y la piel que la recubre.
Encefalocele (CIE-10 Q01)	Presencia de una herniación sacular a través de un defecto en los huesos del cráneo, que puede contener en su interior meninges y tejido cerebral. El defecto puede localizarse en cualquier sitio de la línea media del cráneo (nasal, frontal, parietal u occipital).
Espina Bífida (CIE-10 Q05)	Término general usado para describir un defecto del tubo neural, que de acuerdo con la CIE-10 incluye hidromeningocele, meningocele, meningomielocelo, mielocelo, raquisquisis, mielomeningocele,iringomielocelo y espina bífida abierta o quística. Para efectos del sistema se deberán clasificar de la siguiente manera: Meningocele: Presencia de uno o más defectos saculares rotos o íntegros a nivel dorsal sobre la línea media, en cualquier localización: cervical, torácica, lumbar o sacra, que con tenga en su interior meninges y LCR. Mielomeningocele: Presencia de uno o más defectos saculares -rotos o íntegros a nivel dorsal sobre la línea media, en cualquier localización: cervical, torácica, lumbar o sacra, que contenga en su interior medula espinal y/o raíces nerviosas, meninges y LCR. Otras Espinas Bífidas: hidromeningocele, mielocelo (mielosquisis o raquisquisis), iringomielocelo y espina bífida abierta o quística, dos o más defectos del tubo neural coincidentes.

Tabla 1. Definición Operacional de los Defectos del Tubo Neural
Fuente: SVEDTN , México. 2004.



Estimación total de DTN 2004-2021

Año analizado	Total de casos anuales	Tasa de prevalencia
2004	879	3.3/10,000
2005	672	2.6/10,000
2006	1000	3.9/10,000
2007	927	3.4/10,000
2008	852	3.2/10,000
2009	705	2.7/10,000
2010	830	3.1/10,000
2011	735	2.8/10,000
2012	618	2.4/10,000
2013	510	2.0/10,000
2014	573	2.3/10,000
2015	669	2.8/10,000
2016	804	3.5/10,000
2017	709	3.1/10,000
2018	800	3.6/10,000
2019	718	3.4/10,000
2020	424	2.6/10,000
2021	494	2.5/10,000
Total:	12919	Tasa Global. 3.0/10,000

Tabla 2. Frecuencia de casos de DTN en México 2004-2021



Casos de DTN por tipo de diagnóstico

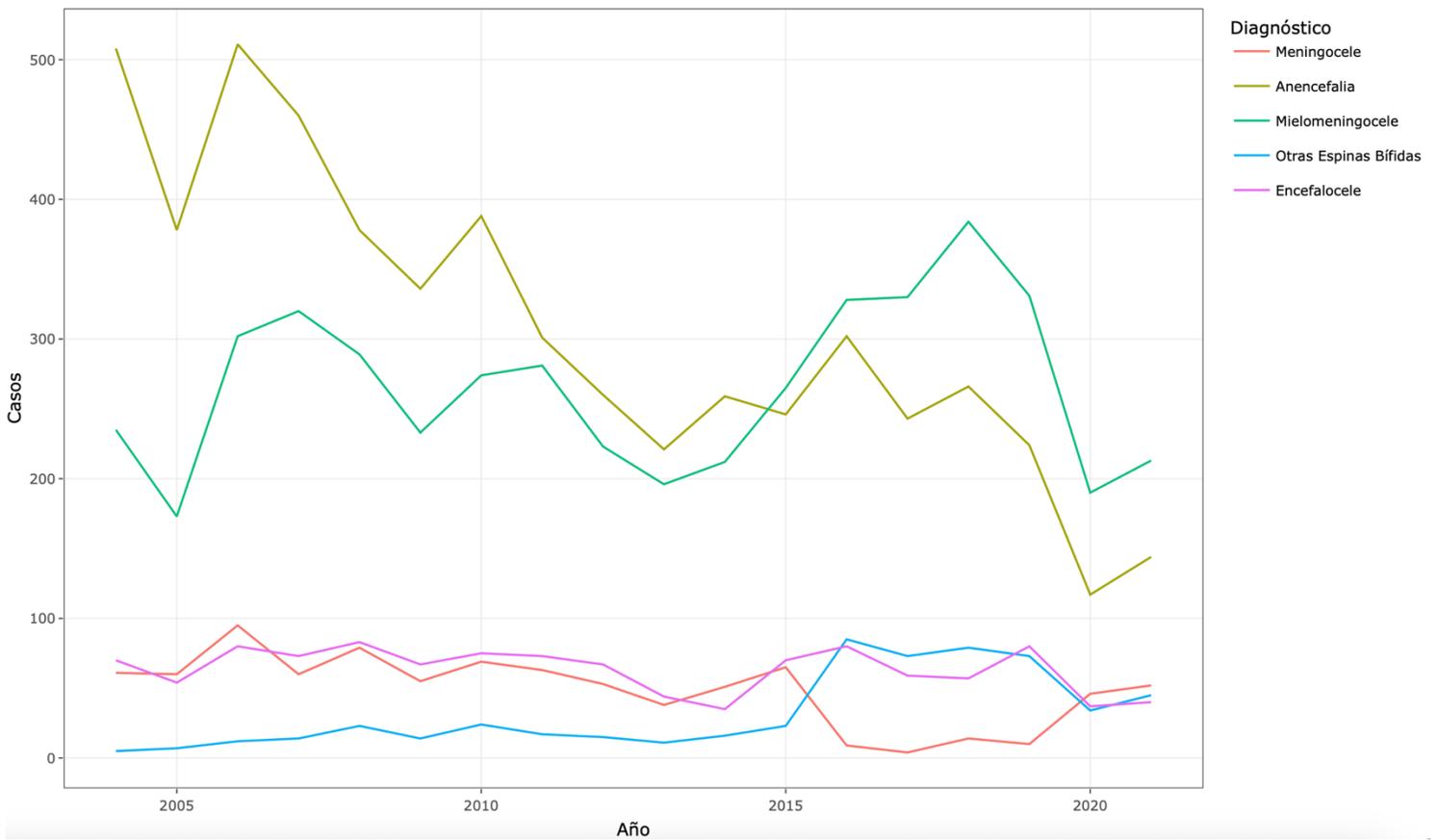


Gráfico 1. Número de casos anuales por diagnóstico según la definición operacional del SVEDNT.



Frecuencia total de casos y cambios estructurales anuales

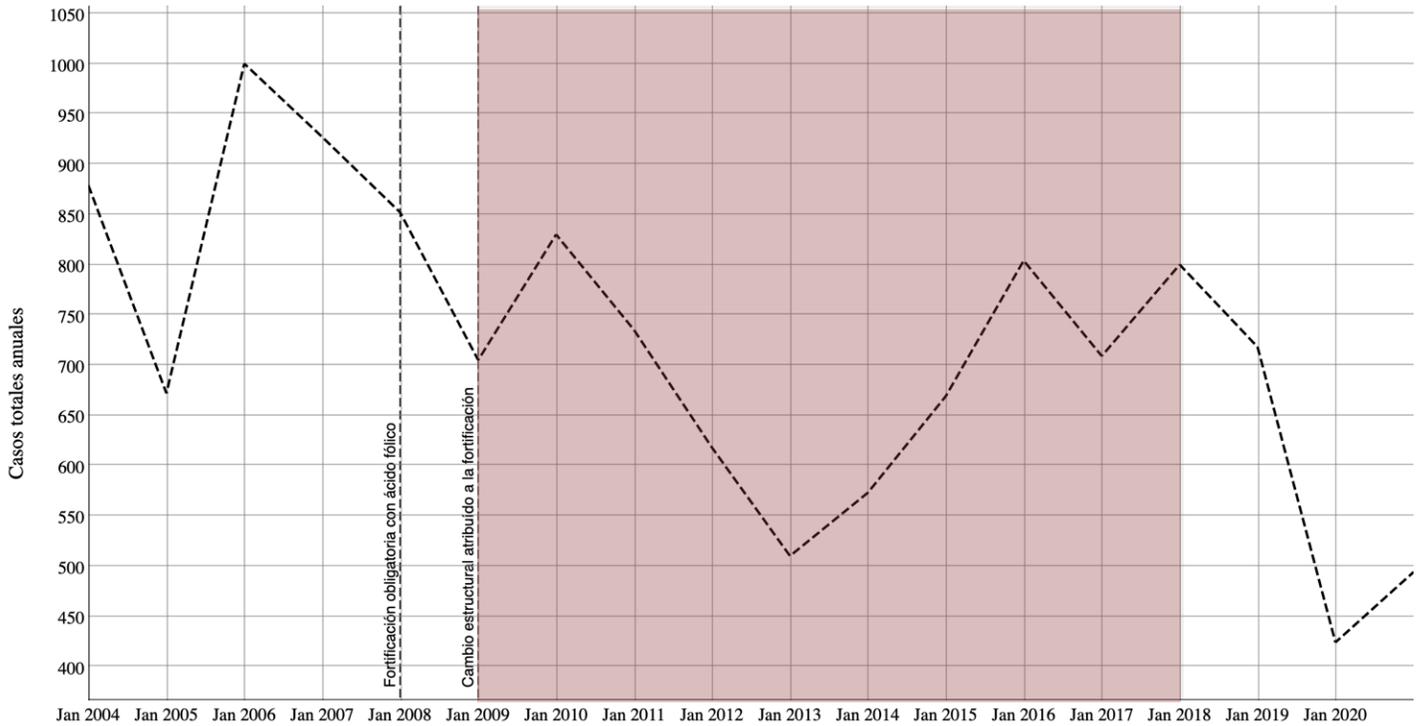


Gráfico 2. Casos totales por año y cambios estructurales DTN por ácido fólico implementado como estrategia 2008.