

11237  
lej  
381



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA  
PUEBLA

**MALFORMACIONES DE TUBO  
NEURAL: Estudio Epidemiológico  
1981-1985**



**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**PEDIATRIA MEDICA**  
P R E S E N T A  
HUMBERTO DIAZ PONCE

Asesor: Dr. Ricardo Cortez Chávez

PUEBLA, PUE.

1987

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

## I N D I C E

	PAGINA
ANTECEDENTES.....	1-4
MATERIAL Y METODOS.....	5
RESULTADOS.....	5-6
DISCUSION.....	7-8
CONCLUSIONES.....	9
CUADROS Y GRAFICAS.....	10-16
BIBLIOGRAFIA.....	17-19

## ANTECEDENTES

Las malformaciones que resultan por alteración en el cierre del tubo neural conforman un grupo en el que quedan comprendidos: Anencefalia, Encefalocele, Iniencefalia, Mielomeningocele, Meningocele y Espina bífida oculta (1).

Conocemos que es durante la morfogénesis temprana del sistema nervioso (Cerebro y Médula espinal) en etapas comprendidas aproximadamente entre las semanas 18 y 26 de desarrollo embrionario, cuando al existir alteraciones del curso normal, resultan los defectos de cierre del tubo neural (2).

Sin embargo, se ha propuesto que es factible que tales alteraciones -- pueden suscitarse en forma subsecuente al cierre del tubo neural o secundarias a defectos en la morfogénesis de las estructuras mesodérmicas circundantes (2,3).

Respecto a su etiología en la mayoría de casos no se identifica un agente específico, sólo pocos son los casos en que se ha encontrado una -- causa, como lo citado por Holmes que encontró explicación específica en 12% de su población estudiada (4). Del mismo estudio citamos en el Cuadro I las causas conocidas hasta la actualidad.

De las múltiples etiologías propuestas citamos las más relevantes:

- A) PULGON DE LA PATATA. Propuesto por Renwick en 1972, aduciendo que la ingesta, por mujeres embarazadas, durante el primer trimestre, de patatas plagadas por pulgones aumenta la incidencia de anencefalia principalmente (5).

- B) CARENCIAS VITAMINICAS. Hibbard y Smithells, en 1965, encontraron cierta relación entre la deficiencia de ácido fólico y malformaciones del tubo neural (6). La posible prevención con la administración de suplementos vitamínicos durante el periodo periconcepcional (7), y trabajos como el de Polani (8), hecho en animales, sugieren que deficiencias en ácido fólico y/o variaciones en niveles séricos de vitamina A, dependiendo del tiempo de gestación pueden conducir a espina bífida y anencefalia. No obstante, los estudios en la actualidad no tienen resultados significantes como para establecer una relación causa efecto, si bien resulta prometedor el darle utilidad profiláctica (9, 10).
- C) FIEBRE MATERNA. Miller en 1978 y Shiota en 1982 en base a estudios retrospectivos sugirieron tal etiología (11, 12), - empero en un estudio prospectivo, de Kleinebrecht no se demostró un efecto significativo (13).
- D) DEFICIENCIA DE ALGUNOS ELEMENTOS TALES COMO Ca Y Zn. Como lo propusieron Lowe y colaboradores en 1971 (14); sin embargo, esto no pudo demostrarse como lo constata el trabajo de Elwood en 1981 (15).
- E) GEMELARIDAD. Apoyándose en los trabajos de Layde en 1980 y Windham en 1982, que encontraron mayor incidencia de malformaciones del tubo neural en embarazos gemelares. (16,17). - Pero es claro que no son suficientes, más que como hallazgos.
- F) DEFECTOS EN LA BIOSINTESIS DE DNA. Esto data de un trabajo interesante hecho por Soller en 1983, experimentando en un grupo de ratones mutantes, cuya progenie espontáneamente -- tiene una incidencia de hasta el 60% de malformaciones del sistema nervioso; utilizó Hidroxiurea, Mitomicina C y 5-Fluoracilo, administrándosela a hembras embarazadas y redujo la

incidencia de malformaciones. Entonces, tomando en cuenta que las substancias utilizadas todas interfieren de una manera y otra en la biosíntesis de DNA. Esto requiere otros estudios que proporcione mayor explicación (18).

- G) MULTIFACTORIAL. Esta es en la actualidad la más aceptable ya que como hasta aquí hemos constatado es factible que sean múltiples los factores que en conjunto hacen posible la existencia de malformaciones neurales. Los fundamentos para tal aseveración los encontramos en grandes estudios epidemiológicos como los de Jorde Khoury y Holmes (19,1,4), en los que queda clara la falta de asociación significativa entre un factor específico y las malformaciones, la pequeña proporción de casos en que fue posible detectar una causa conocida (anomalías cromosómicas, infecciones intrauterinas alteraciones genéticas, exposición a teratógenos conocidos, enfermedad materna, etc.); y la observación de diferentes malformaciones sin relación a la génesis de las del tubo neural, así lo sugieren.

Diferentes estudios epidemiológicos muestran la gran divergencia en todo el mundo, mientras se encuentra que en el Reino Unido hay una alta incidencia (20, 21), en U.S.A., reportan declinación en las tasas de incidencia (22). En Latinoamérica, aunque dentro de estudios de malformaciones en general (23), entre ellos de México conocemos que hay una tasa del 1.51/1000 nacidos vivos (24).

La importancia de estudios al respecto se justifica en función de que las malformaciones de tubo neural se cuentan entre las principales causas de morbimortalidad; de un estudio hecho en Inglaterra se estima que una cuarta parte de los casos nacen vivos, una cuarta parte nacen muertos y el resto son abortados en diversas etapas del embarazo. No

hay duda que es un verdadero problema de Salud Pública (24). En función de esto, además como lo señala el Dr. Villarreal, " la cuantificación correcta de los fenómenos es cada vez más apremiante", y citando a Stolley, " es el poder de los números los que nos va a dar credibilidad..." (25), emprendimos como una necesidad el comunicar en un estudio epidemiológico la experiencia en nuestro medio.

## MATERIAL Y METODOS.

En el Hospital General de Zona del IMSS, en Puebla, Puebla, se revisaron retrospectivamente los datos de las hojas de registro de malformados, seleccionando los casos de defectos del tubo neural detectados en el periodo comprendido entre los años 1981 a 1985.

### RESULTADOS.

**Incidencia.** En los cinco años se registraron un total de 202 casos. Como puede observarse en el Cuadro II, la malformación predominante fue Anencefalia.

**Edad de las parejas.** Se encontró mayor número de casos en el grupo de 20 a 24 años, en forma global básicamente en los grupos de edad considerada como ideal para la procreación. Lo referimos en el Cuadro III.

**Paridad.** El primer lugar es ocupado por el grupo de las mujeres en Gesta:I. Esto lo desglosamos en el Cuadro IV.

**Sexo de los productos al nacimiento.** Hubo predominio del sexo femenino. Registrándose 82 casos del sexo masculino, 116 casos del sexo femenino y 4 intersexo; la relación masculino/femenino es de 0.7:1.

**Condición al nacimiento.** Hubo 80 vivos al nacimientos y 122 muertos al nacimiento, con una relación de 0.65:1.

**Malformaciones Asociadas.** El 10.39% de los casos tuvo malformaciones y fueron Pie equino varo 11 casos, extrofia vesical 6 casos y ambigüedad de genitales 4 casos.

**Con antecedente de exposición al calor:** 33 casos, constituyendo el 16.33% del total.

**Parejas con antecedentes de abortos.** En 20 casos, 9.9%, existió tal factor de riesgo.

**Con antecedentes de Malformados de tubo neural en embarazos previos:** 11, 5.4%, hubo tal antecedente.

**Con antecedente de mortinatos:** 4 casos, representando el 7.9%.

**Incidencia anual:** Un promedio anual de 40.4 casos/año, observándose un incremento progresivo, como puede verse en la Figura I. El predominio se conservó a favor de casos con Anencefalia como puede constatar-se en los Cuadros V al IX.

**Incidencia Promedio Mensual:** En 1981: 2.6 casos/mes; en 1982: 3.08 casos/mes; en 1983: 2.91 casos/mes; en 1984: 3.91 casos/mes y en 1985: 4.25 casos/mes.

**Ocurrencia mensual:** En el primer año Julio y Noviembre con 5 casos predominaron. En el segundo año el mayor número de casos, 10, se registró en septiembre. En el tercer año, con 6 casos, septiembre y octubre fueron los de mayor ocurrencia. En el cuarto año, Marzo, Junio, Julio y Agosto, con 6 casos cada uno. En el quinto año que comprende este estudio el mes de julio con 11 casos ocupa el primer lugar. Se muestra en la Figura II.

La tasa de incidencia anual por 1000 nacimientos únicamente podemos reportarla en relación a los años de 1983-1985, ya que desafortunadamente sólo de ellos conocemos con certeza el total de nacimientos. En 1983, la tasa fue de 2.4 casos/1000 nacimientos, en 1984 3.3 casos/1000 nacimientos y finalmente en 1985 3.7 casos/1000 nacimientos.

## DISCUSION

Nuestros casos, en su mayoría, fueron de anencefalia y mielomeningocele, coincidiendo con lo encontrado en otros trabajos epidemiológicos (1, 4, 19,22). Es de hacer notar que registramos tasas más altas a las previamente reportadas en nuestro medio (24), siendo la mayor 3.7 casos/1000 nacimientos, en 1985, mostrando una tendencia ascendente, - al contrario de lo reportado por Windham para Estados Unidos de Norteamérica (22).

En contraste con el estudio de Khoury (1), registramos preponderantemente, como Tan (26), alta incidencia en primigestas dentro del grupo etario ideal para la procreación.

Acorde con datos previos (19, 24, 26, 27), la relación femenino:masculino fue de 1:0.7, apoyando con esto que muy posiblemente hay factores que influyen en la diferenciación sexual, favoreciendo los defectos de tubo neural.

En 4 de los años que comprendió el estudio situamos incremento en el número de casos, durante los meses de verano, a diferencia de lo previamente reportado (1, 19, 22, 24, 26); es de particular interés porque posiblemente más que ser una variante diferente, sólo esté en función a las características culturales regionales.

No identificamos más que 6 casos que pueden situarse dentro de los de la causa conocida quedando en el grupo de fenotipo específico, y son aquellos con extrofia vesical.

Con las limitaciones de todo estudio retrospectivo, no podemos sacar -

conclusiones respecto a otras variantes observadas, como son: exposición al calor, antecedentes de malformados en embarazos previos y antecedente de abortos o mortinatos en gestaciones previas.

## CONCLUSIONES

No solo comprobamos que el problema de Malformaciones de SNC existe en nuestro medio con una alta tasa de incidencia, sino que también en forma alarmante se está incrementando. Esto nos conduce a pensar que es factible la existencia de factores cuya concurrencia generan tal problema. Mediante estudios dirigidos, posiblemente, son susceptibles de identificación.

Dado que registramos la más alta incidencia entre primigestas y en grupos con edad reconocida como ideal para la procreación, obligadamente consideramos como necesarios un buen asesoramiento pregestacional, la identificación de factores de riesgo en las parejas y el estudio no invasivo en el primer trimestre del embarazo para la identificación temprana de malformaciones de SNC.

Ya que el 39.6% de nuestros casos nacieron vivos, ésto debe generar la necesidad de la creación de un equipo profesional para la atención de estos niños.

CUADRO I

## CAUSAS CONOCIDAS DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

## PATRON DE HERENCIA MULTIFACTORIAL.

## POR MUTACION GENETICA:

Síndrome de Meckel.  
Síndrome de hendidura de la porción media de la facie.  
Síndrome de Robert.  
Síndrome de mielomeningocele sacro y estenosis anal.  
Síndrome de Jarco-Levin.  
Síndrome de HARDE.

## POR ANOMALIAS CROMOSOMICAS:

Trisomía 13.  
Trisomía 18.  
Otras anomalías tales como traslocación no balanceada y cromosoma anular.

## PROBABLEMENTE HEREDITARIO PERO SIN PATRON DE TRANSMISION CONOCIDO:

Síndrome de encefalocele occipital, miopía y displasia de retina.  
Encefalocele anterior entre Bantus y Thais.

## TERATOGENOS:

Acido valproico.  
Aminopterina/Ametopterina.  
Talidomida.

## ENFERMEDAD MATERNA:

Diabetes mellitus.

## FENOTIPOS ESPECIFICOS:

Síndrome craneofacial y defectos de extremidades.  
Extrofia de cloaca.  
Teratoma sacroccigeo.

CUADRO II

INCIDENCIA TOTAL DE DEFECTOS DE TUBO NEURAL EN EL HGZ/PUEBLA 1981-1985

TIPO DE MALFORMACION	NUM. DE CASOS
ANENCEFALIA	129
MIELOMENGOCELE	32
MIELOMENGOCELE/HIDROCEFALIA	25
HIDROCEFALIA	8
ENCEFALOCELE	6
INTENCEFALIA	2
<b>T O T A L:</b>	<b>202</b>

CUADRO III.

NUMERO DE CASOS ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDAD, ENTRE MADRES Y PADRES

E D A D	NUM. DE CASOS		P O R C E N T A J E	
	MADRES	PADRES	MADRES	PADRES
15-29 AÑOS	40	4	21.16	2.79
20-24 AÑOS	66	54	39.92	37.76
25-29 AÑOS	46	45	24.33	31.46
30-34 AÑOS	30	24	15.87	16.78
35-39 AÑOS	7	12	3.70	8.39
40-44 AÑOS	0	2	0.00	1.39
45- + AÑOS	0	2	0.00	1.39
<b>T O T A L</b>	<b>186</b>	<b>143</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

NOTA: COMPRENDE SOLO LOS CASOS EN QUE FUE POSIBLE CONOCER LA EDAD DE LAS PAREJAS.

CUADRO IV

PARIDAD DE LAS MADRES CON CASOS DE MALFORMACIONES DE TUBO NEURAL.

GESTACION	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
G:I	65	32.17
G:II	42	20.79
G:III	40	19.80
G:IV Y MAS	55	27.22
TOTAL :	202	100 %

CUADRO V

INCIDENCIA DE MALFORMACIONES DE TUBO NEURAL DURANTE 1981

MALFORMACION	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
ANENCEFALIA	16	50
MIELOMENINGOCELE	8	25
MIELOMENINGOCELE MAS HIDROCEFALIA.	6	18.75
HIDROCEFALIA	2	6.25
TOTAL	32	100 %

CUADRO VI

INCIDENCIA DE MALFORMACIONES DE TUBO NEURAL DURANTE 1982

MALFORMACION	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
ANENCEFALIA	23	62.16
MILOMENINGOCELE MAS HIDROCEFALIA	7	18.91
MILOMENINGOCELE	6	16.21
ENCEFALOCELE	1	2.70
T O T A L	37	100 %

CUADRO VII

INCIDENCIA DE MALFORMACIONES DE TUBO NEURAL DURANTE 1983

MALFORMACION	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
ANENCEFALIA	20	57.14
MILOMENINGOCELE	9	25.71
MILOMENINGOCELE MAS HIDROCEFALIA	2	5.71
HIDROCEFALIA	2	5.71
ENCEFALOCELE	2	5.71
T O T A L	35	100 %

CUADRO VIII

INCIDENCIA DE MALFORMACIONES DE TUBO NEURAL DURANTE 1984

MALFORMACION	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
ANENCEFALIA	33	70.21
MIELOMENINGOCELE MAS HIDROCEFALIA	6	12.76
MIELOMENINGOCELE	3	6.38
HIDROCEFALIA	3	6.38
INIENCEFALIA	1	2.12
ENCEFALOCELE	1	2.12
T O T A L	47	100 %

CUADRO IX

INCIDENCIA DE MALFORMACIONES DE TUBO NEURAL DURANTE 1985

MALFORMACION	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
ANENCEFALIA	37	72.54
MIELOMENINGOCELE	6	11.76
MIELOMENINGOCELE MAS HIDROCEFALIA	4	7.84
ENCEFALOCELE	2	3.92
HIDROCEFALIA	1	1.96
INIENCEFALIA	1	1.96
T O T A L	51	100 %

FIGURA No. 1  
INCIDENCIA ANUAL DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

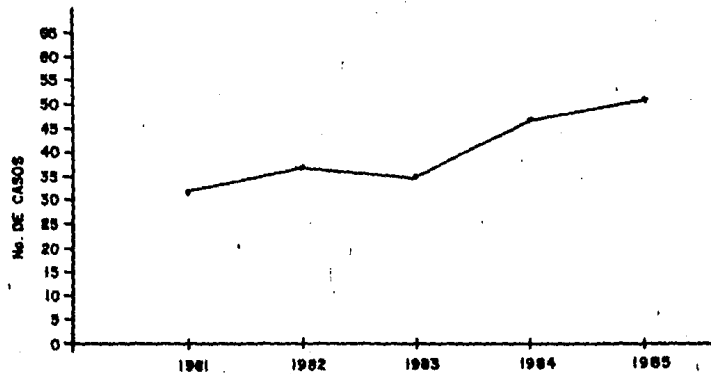
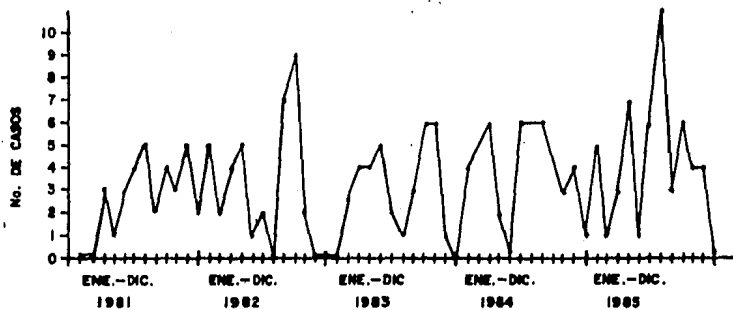


FIGURA No. 2  
OCURRENCIA MENSUAL DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL



BIBLIOGRAFIA

1. Khoury MJ, Erickson JD, James LM: Etiologic heterogeneity of Neural tube defects: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 538-548.
2. Main DM, Mennuti MT: Neural tube defects: in prenatal diagnosis and counselling. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 67: 1-16.
3. Marín-Padilla M, Marín Padilla TM: Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari Malformation. *J Neurol Sci* 1981; 50:29-33.
4. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins LA: Etiologic heterogeneity of Neural tube defects. *N Engl J Med*; 294:365-369.
5. Renwick JH: Spina bifida, anencephaly and potato blight. *Lancet* 1972; II: 967.
6. Hibbard ED, Smithells RM: Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965; I: 1254-1256.
7. Smithells RM, Sheppard S, Schorah CJ, et al: Possible prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980;I: 339-340.
8. Wald NJ, Polani PE: Neural-tube defects and vitamins: the need for a randomised clinical trial. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91: 516.
9. Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H: Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J* 1981;282 : 1509-1511.

10. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, et al:  
Apparent prevention of neural tube defects by periconceptual  
vitamin supplementation. Arch Dis Child 1981; 59:911-918
11. Miller P, Smith DW, Shepard TH: Maternal hyperthermia as a  
possible cause of anencephaly. Lancet 1978;II:519
12. Shiota K: Neural tube defects and maternal hyperthermia in  
early pregnancy: epidemiology in a human embryo population.  
Am J Med Genet 1982;12:281
13. Keinebrecht J, Michaelis H, Michaelis J, et al:  
Fever in pregnancy and congenital anomalies. Lancet 1979;  
I:1403
14. Lowe CR, Roberts CJ, Lloyd S: Malformations of central  
Nervous System and Softness of local water supplies. Br  
Med J 1971; II : 357-361.
15. Elwood JM, Coldman AJ: Water composition in the etiology of  
anencephalus. Am J Epidemiol 1981;113:681-690.
16. Layde PM, Erickson JD, Falek A, Mc Carthy BJ:  
Congenital Malformations in twins. Am J Hum Genet 1980;  
32:69-78
17. Windham GC, Sever LE: Neural tube defects among twin births.  
Am J Hum Genet 1982;34:988-998.
18. Seller MJ: The cause of neural tube defects: some experiments  
and a hypothesis. J Med Genet 1983;20:164-168.

19. Jorde LB, fineman RM, Martin RA: Epidemiology of neural tube defects in UTAH, 1940-1979. Am J Epidemiol 1984; 119:487-495.
20. Carter CO, Evans K: Spina bifida and anencephalus in G. ater London. J Med Genet 1973;10:209-234
21. Owens JR, McAllister E, Harris F, et al:  
19 year incidence of neural tube defects in area under constant surveillance. Lancet 1981;II:1032-1035.
22. Windham GC, Edmonds LD: Current trends in the incidence of neural tube defects. Pediatrics 1982;70:333-337.
23. Castilla E, Mutchinick O, Paz J, Muñoz E, Gelman Z:  
Estudio latinoamericano sobre malformaciones congénitas. Bol of San Panam 1974;76:494-502.
24. Jimenez EA, Salamanca F, Martínez S, Bracho M:  
Estudio de malformaciones congénitas en 105,825 nacimientos consecutivos. Bol. Med Hospital Infantil México 1985;42:744-748.
25. Villarreal R: Simposio: La Epidemiología clínica en la investigación de servicios de Salud. I.Aspectos conceptuales sobre epidemiología clínica. Gac Med Mex 1983;119:263-265.
26. Tan KC, Ratnam SS, Jottegoda SR, Karim SM:  
Anencephaly: a retrospective analisis in Singapore 1976-1980. J Med Genet 1984;21:350-354.
27. Janerich DT: Female excess in anencephaly and spina bifida: possible gestacional influences. Am J Epidemiol 1975;101:70-76.