

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO  
DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL”**

**JOSÉ MANUEL PÉREZ ZAPETA**

Tesis  
Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía  
Mayo 2015



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: José Manuel Pérez Zapeta

Carné Universitario No.: 100016517

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía, el trabajo de tesis "Caracterización clínico epidemiológico de los defectos del tubo neural"

Que fue asesorado: Dr. Julio Roberto Gatica Gálvez

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para mayo 2015.

Guatemala, 04 de mayo de 2015

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 14 de abril de 2015

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
Docente Responsable  
Postgrado de Pediatría  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

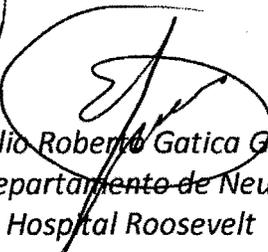
**CARACTERIZACION CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL**

Realizado por el estudiante **JOSE MANUEL PEREZ ZAPETA**, de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



  
Dr. Julio Roberto Gatica Gálvez  
Jefe del departamento de Neurocirugía  
Hospital Roosevelt  
**ASESOR**

**Dr. Julio Roberto Gatica Gálvez**  
JEFE DEL DEPTO. DE NEUROCIROLOGIA  
**HOSPITAL ROOSEVELT**

Guatemala, 14 de abril de 2015

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.  
Coordinador General  
Escuela de Estudios de Postgrados  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Ruiz:

Por este medio le informo que he **REVISADO** el trabajo titulado:  
**"CARACTERIZACION CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL"**  
el cual corresponde al estudiante **JOSE MANUEL PEREZ ZAPETA** de la Maestría en  
Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía, por lo que le doy mi aval para  
continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc  
Docente Responsable  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Hospital Roosevelt  
**REVISOR**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por permitirme la vida.

A mi madre Rosario, por su amor y apoyo siempre.

A mi padre Martin, por su confianza y trabajo.

A mi hijo Jose Manuel, por ser mi inspiracion constante.

A mi esposa Ana Julieta, por su amor y comprension.

A mis hermanos Bernabe, Josefina y Andres, por creer en mi y darme su apoyo.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por permitirme el logro ahora obtenido.

Al Dr. Julio Gatica, por darme la oportunidad de ser parte del departamento de Neurocirugia y sus enseñanzas.

A mis sobrinos, por darme su alegria.

A mis primos Harry y andres por estar siempre en mi camino y ser parte de mi vida.

A todos los que colaboraron de una u otra forma a concluir esta etapa.

Jose Manuel Perez Zapeta

## INDICE DE CONTENIDOS

	<b>PAGINA</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>i</b>
<b>I. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>II. MARCO TEORICO</b>	<b>2</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>28</b>
<b>IV. MATERIALES Y METODOS</b>	<b>29</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>32</b>
<b>VI. DISCUSION Y ANALISIS</b>	<b>50</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>51</b>
<b>VIII. ANEXOS</b>	<b>54</b>

## Indice de Tablas

	PAGINA
TABLA 1	32
TABLA 2	33
TABLA 3	34
TABLA 4	35
TABLA 5	36
TABLA 6	37
TABLA 7	38
TABLA 8	39
TABLA 9	40
TABLA 10	41
TABLA 11	42
TABLA 12	43
TABLA 13	44
TABLA 14	45
TABLA 15	46
TABLA 16	47
TABLA 17	48
TABLA 18	49

## Indice de Graficas

	PAGINA
GRAFICA 1	32
GRAFICA 2	33
GRAFICA 3	34
GRAFICA 4	35
GRAFICA 5	36
GRAFICA 6	37
GRAFICA 7	38
GRAFICA 8	39
GRAFICA 9	40
GRAFICA 10	41
GRAFICA 11	42
GRAFICA 12	43
GRAFICA 13	44
GRAFICA 14	45
GRAFICA 15	46
GRAFICA 16	47
GRAFICA 17	48
GRAFICA 18	49

## RESUMEN

Los Defectos del Tubo Neural son una serie de alteraciones producidas en el cierre del tubo neural, acompañándose de trastornos clínicos de diversa gravedad, teniendo un impacto socioeconómico importante (13. 14). A nivel mundial, se ha documentado por la OMS de 2 a 4 por 1000 nacidos vivos. Guatemala ocupa el segundo lugar a nivel latinoamericano (11).

El objetivo es realizar una caracterización clínico epidemiológico de los pacientes con defectos del tubo neural en el Hospital Roosevelt, durante el mes de enero a octubre del año 2011.

Se detectaron 72 pacientes con defectos del tubo neural. Como resultado el mielomeningocele tuvo una frecuencia 54% de los casos, meningocele 34% y espina bífida oculta 12 %, las anomalías asociadas fueron Arnold Chiari 42 %, ano imperforado y cardiopatías con el 17 % respectivamente. Una relación 2: 1 respecto al género masculino sobre femenino. Los datos demográficos demuestran que el área rural representó el 75 %, de las cuales el 60% son indígenas, el analfabetismo fue del 67% de los casos y la edad media materna fue de 18 años. La tomografía axial computarizada cerebral demostró hidrocefalia comunicante en un 75 %, estenosis acueductal 35 % e hidranencefalia 12%. De los 72 pacientes el 56% nació en el Hospital Roosevelt y el 44 % extra hospitalariamente. Se intervino quirúrgicamente el 100% de los pacientes con defectos del tubo neural de estos al 65 % se colocó VDVP, con una tasa de infección del 59 % todas relacionadas a la colocación de válvula, representado en un 23 % por ventriculitis, infección del sitio quirúrgico e infección de la válvula propiamente con un 18 % cada una, con una mortalidad del 8 %.

## **I. INTRODUCCION**

Los defectos del nacimiento han acompañado al hombre durante toda su historia. Se tiene evidencia paleontológica y arqueológica de individuos con defectos de nacimiento, los cuales en su momento fueron considerados monstruos o dioses y posteriormente quedaron plasmados en el arte y en el folklore de los pueblos antiguos. Los defectos del tubo neural corresponden a defectos estructurales del sistema nervioso de origen multifactorial lo que implica la acción de numerosos genes y la influencia de factores ambientales.

La Organización Mundial de la Salud ha determinado de 2 a 4 por 1000 nacidos vivos con defectos del tubo neural. En el estudio realizado se correlaciona las variables anormalidad, edad, sexo, complicaciones, escolaridad y procedencia con respecto a la revisión bibliográfica de los defectos del tubo neural, realizada en el Hospital Roosevelt durante Enero a Octubre 2011.

## II. MARCO TEORICO

La teratología, es decir, el estudio de las malformaciones congénitas, está marcada por tres importantes estudios. En primer lugar, el de Schwalbe (1906), referido en su libro "Tratado de las Malformaciones de los Hombres y de los Animales", en segundo el de Gregg (1943) con la descripción de la rubéola como agente embriopático y finalmente con el de Lenz (1962) con la referencia de las catástrofes provocadas por la talidomida (1, 2, 3).

Posteriormente y a raíz de los importantes avances en el establecimiento de las bases científicas de la patogenia de las malformaciones congénitas, se propuso crear una organización internacional que se encargase del estudio y registro de los defectos al nacimiento. Fue entonces cuando surgió el Registro Internacional para el Monitoreo de Malformaciones Congénitas Externas (Clearing-House), organismo formado por más de 20 países, entre los que se cuenta México (8).

Se entiende por malformación toda alteración de la morfología que se produce en uno o varios órganos, sistemas o en la totalidad del organismo, y que está presente al momento de nacer. Unas veces son congénitas (provocada por genes y por tanto de carácter hereditario) y otras son adquiridas a través de los múltiples factores que pueden actuar sobre el embrión o feto durante la gestación (4).

Las malformaciones congénitas tienen un carácter permanente y su corrección espontánea es imposible. Únicamente se pueden corregir algunas de ellas con métodos quirúrgicos complejos, con la finalidad de mejorar la función y estética del individuo afectado (6).

Los defectos al nacimiento han acompañado al hombre durante toda su historia. Se tiene evidencia paleontológica y arqueológica de individuos con defectos de nacimiento, los cuales en su momento fueron considerados monstruos o dioses y posteriormente quedaron plasmados en el arte y en el folklore de los pueblos antiguos. Así es como han llegado a nuestros días ejemplos como el de los sátiros de la mitología grecorromana: sujetos mitad hombre mitad cabra con rabo y pezuñas, sugestivo de un individuo con espina bífida oculta y pie equino bilateral, una asociación frecuente (19, 20).

Los Defectos del Tubo Neural (DTN) o encéfalo-mielo-disrafias, son una serie de alteraciones producidas en el cierre del tubo neural, que ocasionan la aparición en el sujeto de malformaciones externas o internas de diverso grado, que se acompañan de trastornos clínicos de diversa gravedad, de acuerdo con la intensidad y localización del defecto (13,14).

Aunque se han realizado numerosos estudios, las causas precisas de los DTN aún son desconocidas, sin embargo se ha detectado la asociación de un gran número de factores de riesgo con este tipo de padecimientos. Entre los más importantes se encuentran: radiaciones, algunos fármacos tales como los antiepilépticos (ácido valproico y carbamazepina), trastornos de la nutrición, sustancias químicas, y determinantes genéticos entre otros (5,4).

El primero en utilizar el término anencefalia fue el médico francés Lycosthenes en el año de 1547, con el cual describió un síndrome malformativo caracterizado por ausencia de parte del encéfalo, meninges y huesos del cráneo. En 1826 en la Academia de Ciencias de París, Sainthilaire describió un caso de anencefalia en una momia de un feto encontrada en Egipto. Sin embargo, no fue sino hasta 1938, que el estudio formal de los defectos al nacimiento dio inicio a raíz de la creación en París, de la Fundación para el Estudio de la Parálisis Infantil. En un principio los estudios eran únicamente de carácter descriptivo, sin embargo con el tiempo, el avance de la ciencia ha permitido estudiar con mayor profundidad las causas de los defectos congénitos. Para el estudio de las malformaciones congénitas en México a través del enfoque epidemiológico, se partió de un aparente incremento en la incidencia de los DTN, principalmente anencefalia, en los estados de la frontera norte del país durante los últimos años de la década de los ochenta y principios de los noventa. En 1988, el Departamento de Genética del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran" de la Secretaría de Salud, realizó un estudio transversal sobre malformaciones congénitas en 26 hospitales de la República Mexicana, en el cual se encontró que las malformaciones osteomusculares ocupaban el primer lugar con 26.1%, seguidas por las malformaciones múltiples (dos o más malformaciones) con 22.4%, las de la piel con 12.5%, las del sistema nervioso central con 10.9%, las malformaciones del oído con 10.4% y el porcentaje restante con otros diversos tipos (3, 7, 8. 9).

## **ASPECTOS CLINICOS DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL**

### **1. Embriología**

El sistema nervioso central (SNC) humano se desarrolla a partir de una zona engrosada del ectodermo embrionario, llamada placa neural que aparece alrededor de los 18 días de gestación, en el período de embrión trilaminar, como respuesta a la inducción por parte de la notocorda y del ectodermo circundante. Aproximadamente en el 18º día del desarrollo, la placa neural se invagina a lo largo del eje longitudinal del embrión para formar el surco neural con los pliegues neurales a ambos lados. Hacia el final de la 3ª semana los pliegues neurales se encuentran y se comienzan a fusionar de modo que la placa neural se convierte en el tubo neural (TN) alrededor de los días 22 y 23. Los dos tercios craneales del TN representan el futuro encéfalo y el tercio caudal, lo que será la médula espinal. La fusión de los pliegues neurales se desarrolla de manera irregular a partir del área que será la unión del tallo cerebral con la médula espinal y en dirección craneal y caudal simultáneamente. Por ello el TN se encuentra temporalmente abierto en ambos extremos y se comunica libremente con la cavidad amniótica. El orificio craneal, llamado neuroporo rostral, se cierra alrededor del día 25 y el neuroporo caudal se cierra un par de días más tarde, en el día 27 aproximadamente. Las paredes del TN se engrosan para formar el encéfalo y la médula espinal, y la luz del tubo se convierte en el sistema ventricular del encéfalo y en el conducto del epéndimo de la médula espinal. El desarrollo anormal del encéfalo no es raro debido a la complejidad de su historia embriológica y puede ser el resultado de alteraciones en la morfogénesis o en la histogénesis del SNC, secundarias a estímulos genéticos y/o ambientales. La mayor parte de las malformaciones congénitas del encéfalo resultan del cierre defectuoso del neuroporo rostral y afectan a los tejidos que descansan sobre esa zona: meninges, cráneo y cuero cabelludo. La mayor parte de las malformaciones congénitas de la médula espinal se producen a consecuencia de defectos del cierre del neuroporo caudal hacia el final de la 4ª semana de desarrollo. Varios DTN involucran también a los tejidos que descansan sobre la médula (meninges, arcos vertebrales, músculos dorsales y piel) (16, 18, 19, 20).

## 2. Procesos normales

Los defectos del cierre del tubo neural se producen durante el desarrollo embrionario. Los procesos que llevan a la correcta formación de los primordios de los órganos y la conformación de la estructura vertebrada básica del organismo ocurren durante la cuarta semana de gestación, en que se produce la diferenciación de los somitos y del sistema nervioso. En la cuarta semana, los somitos se dividen en tres tipos de primordios mesodérmicos: esclerotomos, miotomos y dermatomos. Los miotomos se diferencian en la musculatura segmentaria de la espalda, y pared anterolateral del cuerpo, los dermatomos dan lugar a parte de la dermis del cuero cabelludo, del cuello y del tronco y los esclerotomos originan los cuerpos y arcos vertebrales y contribuyen a la formación de la base de cráneo (21, 22, 23, 24).

Los esclerotomos se forman a partir de las porciones ventro-mediales y centrales de cada somito. La porción ventral del esclerotomo rodea la notocorda y forma el esbozo del cuerpo vertebral. La porción dorsal del esclerotomo rodea al tubo neural y constituye el esbozo del arco vertebral. La formación del tubo neural o neurulación se inicia a principios de la cuarta semana (22 a 23 días) en la región donde aparecieron los primeros somitos, con el cierre del tubo neural (22, 24).

La conversión de la placa neural en el tubo neural ocurre mediante un proceso de plegamiento hacia ventral y fusión de los pliegues neurales en la línea media. Los labios de los pliegues neurales establecen su primer contacto en el vigésimo segundo día. Esta fusión se produce en direcciones craneal y caudal hasta tan sólo quedar unas pequeñas zonas no fusionadas en ambos extremos, formando el tubo neural. Las zonas no fusionadas se denominan neuroporos craneal y caudal. La abertura craneal se cierra alrededor de los días 24 o 25 de gestación y el neuroporo caudal lo hace unos dos días después. El tubo neural formado por el cierre del neuroporo caudal termina al nivel del somita 31. Las porciones más caudales del tubo, es decir, los niveles sacro inferior y coccígeo, junto con la extensión caudal de las cubiertas de la médula espinal se formarían a partir de la prominencia caudal, proceso denominado neurulación secundaria. La formación del extremo caudal del tubo neural se completa hacia la octava semana del desarrollo (22, 24).

### **3. Defectos del cierre del tubo neural (DTN)**

Las anomalías derivadas del cierre defectuoso del tubo neural (disrafias espinales) van desde alteraciones estructurales graves, secundarias al cierre incompleto del tubo, a deficiencias funcionales debidas a la acción de factores desconocidos en fases tardías del embarazo. La mayor parte de los defectos de la médula espinal son consecuencia del cierre anormal de los pliegues neurales, en el curso de la tercera y cuarta semanas del desarrollo. Las anomalías del cierre del tubo neural no sólo afectan al desarrollo del sistema nervioso central, sino que también interfieren con la inducción y morfogénesis de los arcos vertebrales y la bóveda craneal, con lo que pueden verse afectados las meninges, las vértebras, el cráneo, los músculos y la piel. Los errores en el cierre del tubo neural se suelen producir al nivel de los neuroporos craneal y caudal<sup>6</sup>, traduciéndose en defectos de las regiones craneal o lumbar baja y sacra del sistema nervioso central, aunque pueden afectar a otras regiones. La falta de cierre del tubo neural altera la inducción de los esclerotomos de forma que los arcos vertebrales que lo recubren no se desarrollan por completo ni se fusionan a lo largo de la línea media dorsal para cerrar el canal raquídeo. El canal vertebral abierto resultante recibe el nombre de espina bífida (22, 23, 24).

### **4. Tipos de espina bífida**

Un defecto en la formación de la cubierta ósea que reviste el encéfalo o la médula espinal puede determinar una serie de alteraciones estructurales cuyas consecuencias clínicas de estos defectos oscilan desde leves a mortales (5, 6).

#### **a. Espina bífida oculta**

En el extremo más leve del espectro de la espina bífida se encuentra la espina Bífida oculta, que es la falta de fusión de los arcos de una o más vértebras. La anomalía del arco vertebral se debe a la falta de crecimiento normal y de fusión en el plano medio de sus mitades embrionarias. El defecto de los arcos vertebrales está cubierto por piel y por lo general no comprende el tejido nervioso subyacente, el que no sobresale del canal vertebral. Este defecto puede pasar inadvertido durante muchos años (7, 9, 10).

La espina bífida oculta puede afectar a cualquier nivel de la médula espinal, aunque es más frecuente en la región lumbar inferior y sacra (L4-S1)<sup>5</sup>. Por lo general, el sitio está indicado por un penacho de pelo que cubre la región afectada. Esta formación localizada de pelo se puede deber a la exposición de la piel en desarrollo a otras influencias inductoras del tubo neural o sus cubiertas, frente a las cuales los arcos neurales constituyen una barrera en condiciones normales<sup>6</sup>. También puede aparecer un angioma, un nevo pigmentario o una depresión. Esta falta de fusión de los arcos vertebrales se encuentra en un 5 a 10%, de la población normal. El hecho de que la espina bífida en L5 o S1 sea frecuente en los recién nacidos y rara en los adultos sugiere que constituye una variación normal de la secuencia temporal de la fusión de los arcos vertebrales. Además, los estudios genéticos indican que las causas de esta malformación podrían ser distintas de las causas de las formas más graves de espina bífida. Los arcos neurales son inducidos por la placa del techo del tubo neural, con la mediación del gen *Msx-2*. Por tanto, pareciera ser que la espina bífida oculta es, en realidad, un problema local de la inducción (11, 12, 13).

Cuando a esta anomalía se asocian malformaciones subyacentes de la médula espinal sin discontinuidad de la piel, el complejo malformativo se designa como disrafismo espinal oculto. Este término incluye un amplio espectro clínico de malformaciones, a saber: quistes dermoides o epidermoides, quistes entéricos intraespinales, lipomas lumbosacros, la diastematomielia (malformación que consiste en una hendidura sagital que divide a la médula espinal en dos hemimédulas cada una envuelta en su propia piamadre) y el síndrome de la médula anclada que es la anomalía más frecuente. El niño también puede presentar otros trastornos congénitos relacionados con el disrafismo espinal, que por lo general son trastornos de la médula espinal o del sistema musculoesquelético, como la hidrocefalia (que puede llegar a afectar hasta un 90% de los niños con mielomeningocele), siringomielia (cavitación tubular tapizada de células gliales dentro de la médula espinal), el síndrome de regresión caudal, quistes aracnoideos intradurales, dislocación de la cadera o trastornos similares (22).

### **b. Seno dérmico raquídeo**

Corresponde a una pequeña depresión cutánea en el plano medio de la región sacra de la espalda, que indica la región de cierre del neuroporo caudal a fines de la cuarta semana. En algunos casos está conectado con la duramadre por medio de un cordón fibroso (21).

### **c. Espina bífida quística**

La espina bífida quística representa los tipos de espina bífida grave y que cursan con la salida de la médula espinal o las meninges o ambas, haciendo protrusión a través de un defecto de los arcos vertebrales y de la piel para formar un saco semejante a un quiste. La mayoría de estos defectos se localizan en la región lumbosacra, aunque pueden ocurrir en cualquier punto de la columna vertebral. La espina bífida quística aparece en uno de cada 1000 nacimientos, con cierta variabilidad geográfica (22).

### **d. Meningocele**

En los casos más graves de espina bífida, cuando el saco contiene meninges (duramadre y aracnoides) y líquido cefalorraquídeo, que hacen prominencia desde el canal vertebral en la región afectada, el defecto se denomina meningocele. En los meningoceles puede faltar la duramadre en la zona del defecto, y la aracnoides sobresale por debajo de la piel. Sin embargo, la posición de la médula espinal y las raíces raquídeas es normal. Los síntomas neurológicos de este cuadro suelen ser leves, pero pueden existir anomalías de la médula espinal (22).

### **e. Mielomeningocele**

Si la prominencia afecta al tejido neural (médula espinal o raíces nerviosas) además de las meninges, el defecto recibirá el nombre de mielomeningocele<sup>5</sup>. Esta anomalía ocurre porque el tejido nervioso se incorpora a la pared del saco, alterando el desarrollo de las fibras nerviosas<sup>8</sup>. En el mielomeningocele la médula espinal protruye o queda completamente desplazada hacia el espacio subaracnoideo, que hace relieve. Los mielomeningoceles pueden estar cubiertos por piel o por una membrana delgada que se rompe con facilidad<sup>8</sup>.

Los problemas secundarios al desplazamiento de las raíces nerviosas determinan la aparición frecuente de trastornos neurológicos en estos enfermos (25).

Los defectos del tubo neural de esta serie pueden no ser mortales, pero cuando son graves producen alteraciones motoras y mentales que requieren tratamiento durante el resto de la vida del afectado. Estas anomalías pueden tener asociadas una hidrocefalia y/o una malformación de Arnold-Chiari, entre otras alteraciones (25).

Los meningoceles son raros en comparación con los mielomeningoceles. Algunos casos de mielomeningocele se asocian a craneolacunia (desarrollo defectuoso de la bóveda craneal), lo que comporta la formación de áreas no osificadas hundidas en las superficies internas de los huesos planos de dicha bóveda (25).

El mielomeningocele es un defecto más tardío que la mielosquisis, siendo de localización dorsolumbar o lumbar en más del 50% de los casos, lumbosacro en el 25% y cervical o dorsal en sólo el 10%. El hecho de que la espina bífida sea muy frecuente en la región lumbar inferior y sacra indica que en la etiología de estas malformaciones podrían estar implicados defectos del cierre del neuroporo caudal o la neurulación secundaria (24).

## **5. Otros defectos del tubo neural**

Los defectos más graves de desarrollo del tubo neural son aquellos en los que los pliegues neurales no sólo no se fusionan, sino que tampoco se diferencian ni se invaginan, y, en último término, tampoco se separan de la superficie del ectodermo (22).

### **a. Mielosquisis o Raquisquisis**

El tipo más grave de espina bífida es la mielosquisis o raquisquisis, ya que se produce antes de los 28 días de gestación. En ocasiones los pliegues neurales no se elevan y persisten en la forma de una masa aplanada de tejido nervioso. En estos casos la médula espinal del área afectada está abierta por la falta de fusión de los pliegues neurales. La espina bífida con mielosquisis puede deberse a una anomalía del tubo neural originada por el crecimiento local excesivo de la placa neural, que hace que el neuroporo caudal no se cierre a finales de

la cuarta semana. La médula está representada por una masa aplanada de tejido. La raquisquisis o mielosquisis, no siempre es mortal, pero provoca importantes problemas clínicos (15).

#### **b. Craneorraquisquisis o Anencefalia**

La falta de cierre de todo el tubo neural produce una malformación denominada craneorraquisquisis total que sólo se ha identificado en embriones mal desarrollados procedentes de abortos espontáneos. Si el defecto afecta sólo a la porción craneal del tubo neural, se produce una malformación en la que el encéfalo está representado por una masa dorsal expuesta de tejido neural indiferenciado. A este cuadro se le denomina exencefalia, craneorraquisquisis o

anencefalia<sup>5</sup>, a pesar del hecho de que el tronco del encéfalo se mantiene intacto. La anencefalia se caracteriza por la falta de cierre de la porción cefálica del tubo neural. Por esta causa no se forma la bóveda del cráneo, lo cual deja al descubierto el cerebro malformado. Más adelante, este tejido degenera y queda una masa de tejido necrótico. Dado que el feto carece del mecanismo de control para la deglución, los dos últimos meses del embarazo se caracterizan por hidroamnios. Los embriones anencéfalos suelen sobrevivir hasta estadíos avanzados de la vida intrauterina o llegan a término, pero mueren pocas horas o días después del parto.

La anencefalia es una anomalía común que ocurre en 1 de 1500 nacimientos, y se observa con una frecuencia cuatro veces mayor en mujeres que en varones. La falta de una adecuada diferenciación y cierre del tubo neural en las regiones occipital y espinal alta recibe el nombre de inionquisis (16, 17).

#### **6. Defectos de la osificación craneana**

Un espectro similar de alteraciones se asocia a los defectos craneales. El meningocele, meningoencefalocele y meningohidroencefalocele son malformaciones causadas por un defecto de osificación de los huesos del cráneo. El hueso que resulta afectado con mayor frecuencia es la porción escamosa del occipital, que puede faltar por completo o parcialmente. Si el orificio del hueso occipital es pequeño, sólo sobresalen por él las

meninges, defecto denominado meningocele. Cuando la abertura es más grande se puede observar la protrusión de tejido cerebral<sup>6</sup>, incluso del ventrículo. Estas malformaciones se denominan meningoencefalocele y meningohidroencefalocele, respectivamente. Se observan con una frecuencia de uno por cada 2.000 nacimientos. Según la naturaleza del tejido que protruye, estas malformaciones se pueden asociar a trastornos neurológicos, y las circunstancias mecánicas pueden producir una hidrocefalia secundaria en algunos casos (18, 19).

## **7. Clasificación de los Defectos del Tubo Neural**

Existen varios esquemas para la clasificación de este complejo grupo de malformaciones. En algunos casos se dividen en: a) Defectos cefálicos (del cráneo) y b) Defectos caudales (de la columna vertebral). Además, estos últimos se pueden clasificar en: a) Defectos abiertos y b) Defectos cerrados. Con respecto al cierre del tubo neural, el concepto más aceptado es el del cierre continuo a partir de un punto medio y en dirección caudal y cefálica simultáneamente. Sin embargo, recientemente se ha presentado evidencia experimental sobre la presencia de múltiples sitios de cierre a lo largo del tubo neural. Esta nueva teoría ha dado lugar a un nuevo tipo de clasificación en donde los defectos se agrupan de acuerdo al punto de cierre en donde fallaron los mecanismos celulares y tisulares de adhesión. En la figura 1. Se muestran la localización de los somitas, el cierre 1 comienza a nivel de los somitas 1-3 y procede bidireccionalmente; caudalmente progresa hacia el neuroporo posterior y forma la médula espinal, el cierre 2 se inicia en la porción cefálica a nivel del somita 2-4 (procencéfalo-mesencéfalo) y progresa a nivel bidireccional, el cierre 3 progresa unidireccionalmente y caudalmente para encontrarse con el cierre 2, el cierre 4 se sitúa en el somita 5 (romboencéfalo), pero de forma diferente. Los pliegues se aproximan pero no se fusionan como en los otros puntos completándose el cierre por una membrana epitelial sobre esta área, el cierre 5 es el más caudal en la zona lumbosacra (entre L2-S2) y su falló produce las espinas bífidas de esta localización.

Figura 1. Distribución de los somitas



Por el momento se ha preferido continuar con la clasificación anterior debido a que es más fácil de definir

**Espina Bifida Oculta (EBO).** Es la forma más leve y consiste únicamente en la falla de fusión de los arcos vertebrales sin hernia de meninges. Constituye cerca del 10% de todas las EB, habitualmente es asintomática y puede manifestarse únicamente por la presencia de mechones de pelo, nevos o fositas dérmicas sobre el sitio del defecto. Muy rara vez se asocia a fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR), pero cuando éstas se presentan son la causa de cuadros de meningitis de repetición. La EBO se encuentra en la población general entre el 10 y el 15%, sobre todo en el ámbito de la 1a vértebra sacra. Este trastorno no se considera una malformación congénita grave y por lo tanto no se incluye dentro del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos del Tubo Neural (SVEDTN) (9, 10).

**Espina Bifida Quística (EBQ).** Figura 2. Se caracteriza por una protrusión, a través de un defecto en el arco vertebral, de las meninges y/o de la médula espinal, en la forma de un saco y a la vez esta subclasificación se divide en meningocele y mielomeningocele.

Figura 2. Espina Bífida Quística



a. Meningocele (MC). Es el nombre que se aplica cuando el defecto contiene únicamente LCR y meninges. En estos casos la médula y las raíces nerviosas se encuentran situadas dentro del canal medular (7).

b. Mielomeningocele (MMC). Se conoce con este nombre a la EBQ en la que el saco contiene además de LCR y meninges, médula espinal y/o raíces nerviosas.

II. Cráneo Bífido. Se conoce con este nombre a un grupo de trastornos debidos a una falla en la formación del cráneo, generalmente asociados a malformaciones del encéfalo. Estos defectos se sitúan habitualmente en la línea media y su localización puede ser nasal, frontal, parietal u occipital. Esta clasificación se subdivide en dos; craneomeningocele y encefalocele. Craneomeningocele. Al igual que en el caso de la EB, es una herniación de las meninges a través de un defecto pequeño, generalmente situado al nivel occipital. Encefalocele o Encefalomeningocele. Se debe a la herniación de meninges y parte del encéfalo a través de un defecto óseo de tamaño importante. Cuando el tejido cerebral herniado contiene parte del sistema ventricular, se conoce como Encéfalomeningohidrocele (13).

III. Anencefalia. Es un defecto de cierre del TN debido a una falla del neuroporo cefálico para cerrarse adecuadamente, que se caracteriza por la ausencia de huesos del cráneo, cuero cabelludo y la presencia de un encéfalo rudimentario. Cuando la ausencia del encéfalo es parcial, se conoce como Meranencefalia y Holoanencefalia cuando la ausencia es completa (19).

IV. Raquisquisis. Este término designa al más grave de todos los DTN y significa fisura de la columna vertebral. Se caracteriza por una hendidura amplia del raquis generalmente asociada a anencefalia y que deja al descubierto a la médula espinal, la cual habitualmente no se encuentra bien formada. Esta malformación se debe a que los pliegues neurales no se unen, ya sea por una inducción defectuosa por parte de la notocorda o por la acción de agentes teratogénicos sobre las células neuroepiteliales. La raquisquisis, al igual que la anencefalia, no es compatible con la vida (7).

## **8. Epidemiología**

En Guatemala, la incidencia de anomalías del tubo neural es relativamente frecuente con relación a otros países, como Estados Unidos en donde ocurre 1 x 1,000 nacidos vivos (1,3,4,6,). Estas anomalías se deben a un fallo en el cierre del tubo neural, que espontáneamente se produce entre las semanas tercera y cuarta de la vida intrauterina. Hay evidencia que la etiología es de tipo multifactorial: por deficiencia de ácido fólico, el uso de fármacos antiepilépticos como el ácido valproi-co y carbamacepina, diabetes materna, desnutrición, entre otros. La etiología genética es igualmente reconocida, durante el año 2000, analizando 85,195 nacimientos y determinarla por regiones geográficas, conocer el tipo más frecuente, edad y procedencia materna. Para esto último se revisaron 197 expedientes de recién nacidos con anomalías del tubo neural en los hospitales nacionales y regionales de Zacapa, Quiché, Huehuetenango, Escuintla, Petén, Quetzaltenango, Sacatepéquez, Alta verapaz, Izabal, Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social: Hospital General Dr. Juan José Arévalo Bermejo

Zona 6 y Hospital de Gineco-Obstetricia Zona 12, Maternidades Periféricas zona 7, zona 13, zona 18 y zona 19, durante el período de Enero a Diciembre del 2000.

Los resultados obtenidos indican una incidencia al nivel nacional de 2.34 x 1,000 nacidos vivos, siendo la anomalía más frecuente el Mielomeningocele con 35.03 %. Por departamentos, la mayor frecuencia de este tipo de anomalías ocurrió en el Hospital Nacional de Occidente, Quetzaltenango, con 10.61 por 1,000 nacidos vivos. La edad materna más frecuentemente afectada fue el grupo de 18-25 años de edad. Se pudo determinar que la mayor incidencia de anomalías del tubo neural en Guatemala lo ocupa el Hospital Nacional de Occidente, Quetzaltenango con 10.61 x 1000 nacidos vivos, luego el Hospital Nacional de Huehuetenango con el 4.35 % y en el de Quiche con 4.33 y después el Hospital de Antigua Guatemala con 3.52 x 1000 nacidos vivos.

Es posible que la alta incidencia en estos lugares se de-ba a que son departamentos que tienen un alto grado de exclusión social y económico, lo que se traduce en bajo nivel nutricional y esto sea un factor de riesgo para que se presenten este tipo de anomalías (14).

Se determinó que la incidencia de Anomalías del tubo neural en Guatemala es de 2.34 x 1000 nacidos vivos, tasa que es más alta con relación a otros países, por ejemplo Estados Unidos, España, Canada, Japón, entre otros. De las citadas Anomalías del tubo neural, el mielomeningocele se presentó con mayor frecuencia en el 35.03 % de los casos, lo cual coincide con la literatura revisada, siendo este tipo de anomalía la más frecuente (2,5,9,11). El mielomenin-gocele es compatible con la vida, solamente en el 10 -15 %. En estos pacientes existe retardo mental severo, pudiendo los niños sobrevivir hasta la adolescencia; el 60 % tiene alguna dishabilidad para el aprendizaje (14), presentando hidrocefalia el 85 % de los casos. (13,14). Sin embargo, las consecuencias económicas para la familia y la sociedad en el abordaje de este tipo de anomalías, es alto. La Espina bífida ocupa el 23.35 % de los casos revisados. Es importante mencionar que de estos casos no se pudo diferenciar el tipo al que correspondían, recordando que este tipo de anomalía se divide en **Oculto o Cerrada y Quística o Abierta**. La primera es la menos grave, pues el defecto de cierre vertebral siempre está recubierto por piel intacta y son raros los trastornos neurológicos o músculo-esqueléticos, y la segunda, es una lesión vertebral que aparece

recubierta por una especie de membrana en forma de quiste, citando que el 85 % de los casos corresponde al mielomeningocele mientras que el meningocele, al 10-20 % (4,12). Al nivel nacional la Anencefalia corresponde al 21.83 %, siendo ésta incompatible con la vida. La Espina bífida quística con daños neurológicos, y la anencefalia son defectos relativamente comunes y severos. Es probable que en el caso de anencefalia, por su incompatibilidad con la vida, ocurra un subregistro sustantivo, puesto que el análisis de casos fue con nacidos vivos, no mortinatos, donde existe una enorme omisión del registro oficial de defunción (14).

Como puede apreciarse en los resultados, el encefalocele es el defecto abierto del tubo neural menos frecuente. Éste se asocia en la mayoría de los casos con retardo mental que puede ser leve o severo, y en varios niños puede ser compatible con la vida. Puede coexistir con limitaciones físicas, por otras lesiones asociadas, presentando parálisis de miembros inferiores, incontinencia urinaria e intestinal, Etc. En Petén, ocurrió una baja tasa de ATN pudiendo explicarse que los nacimientos analizados corresponden a los atendidos en el Hospital Nacional de San Benito. Por ser un Departamento relativamente grande, donde los Servicios de Salud se encuentran muy distantes, muchas mujeres no tienen acceso a los servicios de salud que presta el Hospital Regional. Además, la mayoría de mujeres son atendidas por comadronas en sus domicilios por lo que no informan este tipo de anomalías congénitas, a menos que la evidencia física sea notable.

Con relación a la edad materna, se encontró una mayor frecuencia de anomalías del tubo neural en madres de 18-25 años de edad con 52.79%, similar a otros estudios realizados en este país donde los embarazos, en general, prevalecen en este grupo de edad. En el Hospital infantil de Managua Nicaragua, los casos de anomalías del tubo neural que fueron detectados, eran de mujeres jóvenes de 18-20 años (13, 14).

Por las implicaciones que el ácido Fólico tiene en la síntesis de ADN en tempranas épocas de la vida, diversas autoridades han recomendado su ingestión en toda mujer en edad fértil, para prevenir las anomalías del tubo neural del 50 al 72%. De acuerdo a las recomendaciones de expertos, es indispensable que toda mujer que tiene riesgo de quedar embarazada, ingiera diariamente 400 microgramos de ácido fólico, uno de los componentes del complejo vitamínico B, y consulte con su médico para iniciar tratamiento periconcepcional (1). En estados Unidos de América, la fortificación de las harinas de consumo humano con

folatos, principió desde 1,998 con el objetivo de disminuir este tipo de anomalías congénitas que representan un alto costo hospitalario, médico y quirúrgico en este país (13, 14). De acuerdo a la alta prevalencia de anomalías del tubo neural en Guatemala demostrada en este estudio, se justifica tomar medidas preventivas a todo nivel, e implementar políticas de salud-alimentación eficaces para disminuir este tipo de patología que causa un enorme costo económico para las familias, las comunidades y la sociedad en general (14).

### **Mielomeningocele dorso lumbar ulcerado**



## **8. Factores de Riesgo**

Desde la antigüedad se ha iniciado la búsqueda del origen de estas malformaciones congénitas que se atribuían a acciones naturales, a castigos de los dioses, a uniones con demonios, brujas o animales, o era una acción satánica y todo ello provocaba a acciones contra niños, padres y familiares (21).

En 1579 Ambroise Pare, escribió su obra de cirugía y menciona como causa de estos defectos a la interacción de varios factores constituyendo la primera teoría de origen

multifactorial que es muy utilizada en nuestros tiempos para explicar las causas de estas anomalías (14, 15).

El desarrollo de la bacteriología, la aparición de las leyes de Mendel, el desarrollo de la química farmacéutica, las observaciones de agentes virales como la rubeóla, fármacos como la talidomida han venido a enriquecer los conocimientos e intentar dar explicaciones a las posibles causas de estas anomalías congénitas. Así y a pesar de que han sido estudiados extensamente, no se conocen con certeza las causas que originan los defectos al nacimiento. Dadas las similitudes epidemiológicas que tienen la anencefalia y la espina bífida, tradicionalmente han sido manejados ambos padecimientos como una sola entidad nosológica, lo que impide apreciar adecuadamente las diferencias entre los factores causales de cada patología (17, 16).

Con base en la bibliografía revisada, el CDC refiere que los tipos más comunes de defectos del tubo neural son de origen multifactorial, situación que ocurre frente a una predisposición genética favorable a la malformación, cuyo desencadenante es un factor de riesgo ambiental. Entre ellas se mencionan:

- Exposición teratógena por parte del padre y de la madre.
- Estado de nutrición de la madre.
- Diabetes Mellitus insulino-dependiente en la embarazada.
- Obesidad materna diagnosticada médicamente.
- Enfermedades Infecciosas en los tres primeros meses de gestación
- Uso de medicamentos anticonvulsivos por parte de la madre en los tres primeros meses de la gestación (Ac. valproico y carbamacepina).

En cuanto al padre se deben considerar sus exposiciones en los 3 meses previos al embarazo debido al periodo de espermatogénesis que tiene una duración entre 63 a 74 (15).

El mayor riesgo de teratogénesis por parte de la madre se relaciona generalmente en la fase de organogénesis. Muchas sustancias químicas pueden atravesar la barrera placentaria y llegar al embrión en el periodo de mayor vulnerabilidad para la ocurrencia de DTN entre los días 15 y 30 de la concepción. De manera general, los factores de riesgo se resumen de la siguiente manera:

<b>FACTOR</b>	<b>PORTADOR</b>	<b>MECANISMO</b>
<b>Ácido fólico</b>	Madre	Mutación genética de la enzima 5,10 metiltetrahidrofolato reductasa por termolabilidad
<b>Exposiciones ambientales</b>	Ambos	Daño genético antes o después de la Concepción
<b>Tóxicos (exposición 3 meses previos al embarazo)</b>	Padre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daño a células germinales antes de la concepción</li> <li>• Presencia de toxinas en los fluidos seminales</li> <li>• Contaminación de la ropa de trabajo con exposición secundaria de la madre</li> </ul>
<b>Pesticidas y metales pesados, solventes, radiaciones ionizantes y gases anestésicos</b>	Madre	Daño genético antes o después de la concepción (Residencia cercana a depósitos tóxicos hasta de 3 Km de distancia) Diabetes Madre
<b>Diabetes</b>	Madre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de la glicólisis fetal</li> <li>• Deficiencia funcional del ácido Araquidónico</li> <li>• Deficiencia del mioinositol en el desarrollo del embrión</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una alteración de la vesícula vitelina</li> <li>• Concentraciones mayores al 8% de hemoglobina glicosilada</li> <li>• Reducción de niveles plasmáticos defactores de crecimiento (desarrollo cerebral) secundario a hipoglicemia</li> </ul>
<b>Uso de antiepilépticos (Ác. valproico y carbamazepina)</b>	Madre	Anomalías del Sistema Nervioso Central (1.5% o una relación de 1.66)
<b>Infecciones: Citomegalovirus, rubéola y herpes congénito</b>	Madre	infección en el primer trimestre del embarazo
<b>Nivel socioeconómico</b>	Ambos	Factor nutricional
<b>Ocupación agrícola y de jornaleros, exposición a radiación ionizante, mercurio y productos de limpieza</b>	Padre	Daño genético antes o después de la concepción

Los fibroblastos de fetos con DTN presentan, con mayor frecuencia, una mutación genética relacionada con la termolabilidad de la enzima 5,10 metiltetrahidrofolato reductasa, esta

enzima cataliza la reducción del 5,10 metiltetrahidrofolato precursor de la cadena de reacciones de metilación de sustancias de interés biológico en la síntesis del DNA (14, 15). Las personas con esta variante termolábil tienen una reducción del 50% en la actividad enzimática, elevación de la homocisteína sérica, folato sérico por debajo de lo normal. Se ha informado que el suplemento con ácido fólico puede hacer que disminuya la homocisteína sérica en personas con termolabilidad de la enzima mencionada (19).

Estudios experimentales han permitido establecer que la suplementación con esta vitamina a mujeres en etapa periconcepcional (cuatro semanas antes de la concepción hasta la 12a semana de gestación), reduce hasta en un 50% el riesgo de que se presente un DTN en el producto (21, 22).

A pesar de la contundente evidencia de la participación del ácido fólico en la prevención de los DTN, existe un porcentaje de casos que se denomina como “no prevenible por ácido fólico”, en el que se debe reconocer la influencia de otros factores tales como los enumerados anteriormente (23, 24).

## **9. Etiología y factores asociados a las anomalías del tubo neural**

La causa exacta de la espina bífida aún no es conocida y no se ha determinado qué interrumpe el cierre completo del tubo neural, haciendo que se desarrolle una malformación. Factores genéticos, nutricionales y ambientales, sin embargo, han sido mencionados por distintos autores como causas probables en la literatura (17, 18).

## **10. Factores Nutricionales**

Se cree que la deficiencia de ácido fólico, una vitamina soluble en agua del complejo B, juega un papel importante en las anomalías del tubo neural. Existen estudios que indican que la ingesta insuficiente de ácido fólico en la dieta de la madre es un factor clave en la causa de espina bífida y otros defectos del tubo neural, y que la administración de 0,4mg de ácido fólico al día antes de la fecundación y durante el primer trimestre del embarazo reducen en forma significativa el riesgo y la incidencia de espina bífida y de anencefalia

incluso en los recién nacidos de madres que tuvieron previamente hijos con defectos del tubo neural. A las mujeres que ya han tenido un hijo con espina bífida se les aconseja tomar una dosis aun mayor de ácido fólico (4,0 mg) por día, aunque es necesario hacer presente que, a pesar del suplemento dietario activo con ácido fólico, pueden, no obstante, igualmente tener un bebé con espina bífida. En 1996, la FDA publicó reglamentos que requerían la adición de ácido fólico a panes, cereales, harinas y otros productos de granos enriquecidos. El objetivo específico era reducir el riesgo de defectos del tubo neural (deformaciones de la médula espinal) en los recién nacidos. Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades reportaron en el año 2004 que desde la adición de ácido fólico a alimentos basados en granos, la tasa de defectos del tubo neural se redujo 25% en Estados Unidos. En Chile, el Ministerio de Salud basado en todos los antecedentes disponibles, y como estrategia para disminuir la frecuencia de DTN determinó que a partir del 1º de enero de 2000 se agregara ácido fólico a la harina con un nivel de fortificación de 220 ug de ácido fólico por 100 g de harina, con lo que se espera alcanzar un aporte de 360 ug diarios de ácido fólico sólo a través del consumo de pan fortificado. En un estudio realizado previo a la suplementación con ácido fólico en Chile (1999) la incidencia de DTN fue de 1,56 por mil nacidos vivos (57% mujeres, 42% hombres y 1% en sexo ambiguo), la espina bífida fue el defecto más frecuentemente encontrado. En estudios posteriores en nuestro país se ha observado una esperada reducción en las tasas de espina bífida y anencefalia, además de una reducción de las tasas de hernia diafragmática asociadas al consumo de alimentos fortificados con ácido fólico<sup>16</sup>. Actualmente, la tasa de incidencia global estimada de defectos del tubo neural es de 6,37 por 10.000 nacidos vivos (18, 19).

## **11. Factores ambientales**

Indudablemente, los factores ambientales juegan un papel en la aparición de los defectos del cierre del tubo neural. Los animales gestantes expuestos a hipotermia o a concentraciones elevadas de vitamina A producen descendencia con anomalías del tubo neural. Asimismo, algunos estudios sugieren que las anomalías del tubo neural podrían ser consecuencia de las anomalías bioquímicas de la membrana basal, especialmente del hialuronato, que participa en la división celular y la adquisición de la forma del neuroepitelio primitivo. Se han

identificado teratógenos que inducen defectos del tubo neural en animales y en el ser humano. Por ejemplo, estudios realizados en animales de experimentación han permitido implicar al ácido retinoico, la insulina, la hiperglucemia y el azul de tripan en el desarrollo de estos defectos. Entre los factores que intervienen en su aparición en el hombre se encuentran el ácido valproico, la diabetes materna y la hipertermia<sup>5</sup>. El ácido valproico es un anticonvulsivo que origina defectos en el 1 a 2% de los embarazos si se administra durante las etapas iniciales de la gestación (cuarta semana del desarrollo), cuando tiene lugar la fusión de los pliegues neurales. Se ha sugerido que el ácido valproico podría interferir con el metabolismo del folato (9).

Otros posibles factores ambientales sugeridos en la literatura son la radiación y virus, este último debido a que hay una mayor incidencia del defecto en los niños que nacen a comienzos del invierno. Existe evidencia de que ser hijos de madres jóvenes y de bajo nivel socioeconómico incrementa el riesgo de tener hijos con defectos del tubo neural. En una meta análisis publicado el 2005, se estudió la influencia de la edad materna sobre el riesgo de tener un hijo con DTN y se observó que aumentaba en las mujeres mayores de 40 años, y menores de 19 años o menos 17 (14, 17).

## **12. Factores genéticos**

El 95 por ciento de los individuos con espina bífida no tienen antecedentes personales ni familiares de espina bífida. Sin embargo, hay trabajos que indican que los hijos o hermanos de pacientes con DNT tendrían un mayor riesgo que el resto de la población de presentar dicha afección. El riesgo de recurrencia de los defectos del tubo neural después del nacimiento de un hijo afectado es del 4-8%, y aumenta tras dos hijos afectados al 10%, aunque esto sugiere que existe cierta carga genética en la enfermedad es probable que los casos familiares de defectos del tubo neural sólo representen alrededor del 3% del total . Los defectos del tubo neural no obedecen a una sola causa génica o teratógena. El cariotipo suele ser normal, aunque algunos animales mutantes con defectos similares tienen anomalías cromosómicas. La etiología del mielomeningocele es multifactorial y poligénica, aun cuando en algún caso se ha descrito una herencia autosómica recesiva e incluso ligada al cromosoma X. Se han descrito deleciones en 22q11 en defectos del tubo neural asociados a cardiopatías congénitas (8. 9).

Se ha asociado la espina bífida con mutaciones de los genes de la familia PAX18, PAX3, HOX19, alteraciones en la metilación del DNA<sup>20</sup>, mutaciones de un gen transcriptor de microftalmia (MiTF), mutación de la endotelina 3 o de uno de sus receptores, de un factor de transcripción relacionado con SRY, SOX19. También se ha implicado en el desarrollo de la espina bífida mutaciones en los componentes citoesqueléticos y en los factores de la vía de transmisión de señales Sonic Hedgehog<sup>21, 22</sup>. Se sabe hoy que algunas familias con espina bífida podrían ser portadoras de mutaciones de los genes que regulan el metabolismo de folato<sup>23,24,25</sup> o la vitamina B12 (cobalamina), tales como mutaciones de la 5,1metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)<sup>26,27,28,29,30</sup> o de la metionina sintetasa reductasa (MTRR)<sup>31</sup>. El riesgo de espina bífida podría ser especialmente elevado en las madres con genotipos homocigotos para las mutaciones de ambos, MTHFR y MTRR<sup>5</sup>. Estudios realizados en algunas poblaciones han mostrado que los pacientes con DTN, presentan con mayor frecuencia la mutación denominada C677T, que se relaciona con la termolabilidad de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Sin embargo, en contradicción con ello, algunas poblaciones europeas estudiadas, tienen una frecuencia de la mutación más alta que la incidencia de DTN (Italia) y en otras (Alemana) no se ha encontrado evidencias de una asociación entre DTN y mutaciones en la MTHFR1 (3, 4).

En un estudio publicado el año 2001 en que se realizó la descripción epidemiológica de los defectos del tubo neural (DTN) en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, del período 1995 a 1999, se estudiaron factores de riesgo para los DTN.<sup>2</sup> Se mostró que de los niños con defectos del tubo neural, el 30% tenían otro individuo portador de alguna malformación en la familia y, de ellos, el 66,6% correspondía a un defecto de cierre del tubo neural. Esto apoya la hipótesis de que su transmisión sea de tipo autosómico recesivo. Se encontró, también, como factores de riesgo para malformaciones del SNC, menor peso de nacimiento, mayor promedio de edad materna, menor edad gestacional, y entre los antecedentes maternos, mayor frecuencia de metrorragia del primer trimestre del embarazo, de enfermedades agudas y crónicas (7, 8, 9).

### **13. Diagnostico**

Durante el breve período en el que el TN se encuentra abierto en sus dos extremos, éste se comunica libremente con la cavidad amniótica. Cuando ocurre un defecto del tubo neural, sustancias fetales tales como  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) y acetilcolinesterasa, son excretadas al líquido amniótico, lo que permite detectarlas a manera de marcadores bioquímicos para DTN, tanto en el propio líquido como en el suero de la madre. Cuando hay concentraciones elevadas de AFP o cuando un examen ultrasonográfico ordinario lleva a sospechar la presencia de defectos congénitos, se requiere una prueba con ultrasonografía de alta resolución para poder hacer el diagnóstico definitivo y específico de un DTN (14, 15).

Como se hizo mención la deficiencia de folatos puede influir en el desarrollo de los DTN, por lo que una manera indirecta, de medirlos, es en sangre y poder determinar su disminución, pero otra forma confiable de determinarla es por medio de un frotis de sangre periférica, en el que la hipersegmentación neutrofílica refleja el balance negativo de folatos y, es un hallazgo característico que una sola célula con un núcleo de seis o más lóbulos constituye una sospecha clínica de anemia megaloblástica. Al respecto es necesario mencionar que en la embarazada la deficiencia de ácido fólico se presenta por la elevada demanda de feto en el desarrollo, pero que tal deficiencia tarda meses en generarse y que la anemia megaloblástica tarda meses en regenerarse por lo que es conveniente realizar este tipo de pruebas durante la tercera y cuarta semana de embarazo (20, 21, 22).

### **14. Prevencion de Casos de DTN**

Aunque aún no se establecen con certeza las causas de los DTN, múltiples estudios realizados desde la década de los ochentas, han señalado la importancia del ácido fólico en la génesis de este tipo de alteraciones. El ácido fólico es una vitamina del grupo B que actúa como substrato para la transferencia de compuestos de unicarbonados y por lo tanto juega un papel esencial en la síntesis de aminoácidos tales como la metionina y de los ácidos nucleicos. Los niveles de ácido fólico se relacionan directamente con la cantidad de crecimiento tisular y su deficiencia conduce a graves anomalías del desarrollo intrauterino, entre ellas, los DTN. También se ha sugerido que los niveles bajos de folatos exacerban el efecto de un trastorno genético subyacente (16, 17).

Una teoría al respecto es que la susceptibilidad a dichos defectos no se debe principalmente a la carencia alimentaria del folato, sino a un error congénito del metabolismo de los folatos lo que ocasiona una acumulación de homocisteína y esta a la vez produce una alteración enzimática que es la causante de los DTN. Otro aspecto sumamente importante en la prevención, consiste en brindar consejo genético y pruebas diagnósticas prenatales a las mujeres con antecedentes personales o familiares de embarazos con productos con DTN, ya que se sabe que la probabilidad de que se obtenga un hijo con algún tipo de DTN cuando se tienen antecedentes positivos para esas malformaciones, se incrementa hasta en un 10% (10, 11).

Es por lo anterior que los programas de educación para la salud deben orientarse a la educación nutricional, con énfasis en el consumo de alimentos ricos en ácido fólico, incidir en la población para que acuda a control prenatal de sus embarazos, brindar consejo genético a mujeres con antecedentes de DTN así como hacer un seguimiento de estas mujeres para prevenir futuros embarazos con DTN. Los programas de atención prenatal en México se encuentran en funcionamiento desde hace varios años, pero se debe reforzar el aspecto del diagnóstico oportuno y la notificación de los mismos para identificar los focos rojos, así como la prevención de la recurrencia de casos mediante suplementación alimentaria (25).

El CDC de los Estados Unidos de Norteamérica, y el lineamiento técnico de prevención, manejo y seguimiento de los defectos al nacimiento y otras patologías del periodo perinatal recomienda la suplementación con ácido fólico a razón de 0.4 mg diarios a mujeres en edad reproductiva con riesgo de embarazarse y 4.0 mg por día a mujeres en las mismas condiciones pero con el antecedente de haber tenido un producto previo con DTN (11, 12).

En la formación de la columna vertebral interviene una secuencia de complejas interacciones durante el desarrollo embrionario que va a dar al normal desarrollo de los elementos músculo esquelético y nervioso que la componen. Alteraciones en el correcto desarrollo embriológico puede derivar en una o más malformaciones de la columna vertebral, que a su vez pueden estar asociadas a malformaciones en otros sistemas. Los defectos del tubo neural son un grupo de malformaciones causadas por la falla en el cierre del tubo neural<sup>34</sup>, que ocurren durante la embriogénesis temprana. En su etiología intervienen factores ambientales

específicos y también factores genéticos. Entre los factores ambientales de influencia conocida se encuentra el rol teratogénico de anticonvulsivantes como el consumo de ácido valproico en las etapas más tempranas del embarazo, y factores protectores como la suplementación con ácido fólico<sup>36</sup>. Entre los factores genéticos encontramos que los más vinculados a este tipo de malformaciones han sido los relacionados con el metabolismo del folato y genes que están directa o indirectamente relacionados con el proceso de cierre del tubo neural (19. 20. 21).

Los defectos del tubo neural incluyen una amplia gama de manifestaciones clínicas de distinta gravedad, que van desde la espina bífida oculta a la anencefalia<sup>38</sup>, y que dependen de la etapa del desarrollo embrionario que se haya visto alterada. Así, la falla en los procesos más tempranos del desarrollo da origen a malformaciones más graves. Dada la evidencia existente acerca del rol protector que ejerce la suplementación de la alimentación con folato en etapas tempranas del embarazo<sup>39</sup>, es que se ha instituido esta medida en varios países, entre los que se encuentra Chile, como prevención primaria de los defectos del tubo neural. Estudios recientes demuestran que en nuestro país ha disminuido la incidencia de DTN posterior al inicio de la suplementación con ácido fólico, aunque no se conoce aún, por qué sólo en 70 % de los casos la suplementación de ácido fólico en la dieta reduce el riesgo de presentar DTN. En la actualidad se investiga sobre los factores genéticos que podrían estar involucrados en esta explicación, además de un estudio más exhaustivo de los genes que interactúan durante el desarrollo embrionario, en particular, la expresión génica durante el proceso del cierre del tubo neural. También se está investigando en cómo actúa el folato para prevenir los DTN, y los factores que intervendrían en su efectividad. Se espera que los conocimientos que se obtengan de estos estudios contribuyan al desarrollo de mejores medidas preventivas de estos defectos que tienen tanta trascendencia clínica, además de una mejor atención clínica, tratamiento y asesoramiento genético (21).

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

- 3.1.1 REALIZAR UNA CARACTERIZACIÓN CLINICO EPIFEMIOLOGICO, DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN EL HOSPITAL ROOSEVELT.

## **IV. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO:**

Estudio descriptivo ya que se realizara una caracterización epidemiológica pacientes evaluados en la consulta externa Neurocirugía pediátrica del Hospital Roosevelt, en el periodo comprendido de enero 2011 a octubre del 2011.

### **4.2 POBLACIÓN:**

Madres y Pacientes evaluados en la consulta externa neurocirugía pediátrica menores de 12 años que consulten por primera vez, con defecto del tubo neural durante el periodo comprendido del estudio.

### **4.3 SUJETO DE ESTUDIO:**

Caracterización epidemiológica de los defectos del tubo neural.

### **4.4 CALCULO DE LA MUESTRA:**

Todos los pacientes evaluados en la consulta externa neurocirugía pediátrica del Hospital Roosevelt, con defecto del tubo neural durante el periodo de estudio.

### **4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico clínico de defecto del tubo neural que consulten por primera vez a la consulta externa de Neurocirugía Pediátrica.
- Pacientes con edades comprendidas entre 0 años a 12 años con algún defecto del tubo neural.

#### **4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- El presente estudio no contempla criterios de exclusión.

#### **4.7 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

Ver tabla (anexo #1).

#### **4.8 PROCESO DE SELECCIÓN DE MUESTRA**

Se elaborara un instrumento de recolección de datos que incluya la información pertinente de las variables descritas. Por medio de este instrumento se revisaran los casos utilizando el análisis estadístico aleatorio sistematizado de los pacientes evaluados en la consulta externa de neurocirugía pediátrica del Hospital Roosevelt en el periodo comprendido del estudio analizando los resultados en función de los objetivos propuestos. Los datos serán recolectados durante el año 2,011 iniciando en el mes de enero y finalizando en el mes de octubre 2011.

#### **4.9 RECOPIACION DE DATOS**

En base de la recopilación de datos obtenidos en las boletas (anexo #2).

#### **4.10 ANALISIS ESTADISTICO**

Los datos obtenidos se presentaran en cuadros y graficas estadísticas.

#### **4.11 ASPECTOS ETICOS**

El tema planteado es políticamente viable, se disponen de los recursos humanos, económicos, y materiales suficientes para realizar la investigación por parte de los investigadores. La información será manejada con confidencialidad, en ningún

momento se atentara contra la integridad y bienestar del paciente y los datos serán obtenidos únicamente con fines de realizar la investigación planteada.

#### **4.12 RECURSOS**

- Materiales y métodos

Tinta de impresora.

Fotocopias

Internet

Computadora e impresora

Lápices y lapiceros

Hojas y folders

- Humanos

Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión mencionados.

Asesor y revisor del presente trabajo de investigación

Investigador

#### **4.13 COSTOS aproximados de la investigación**

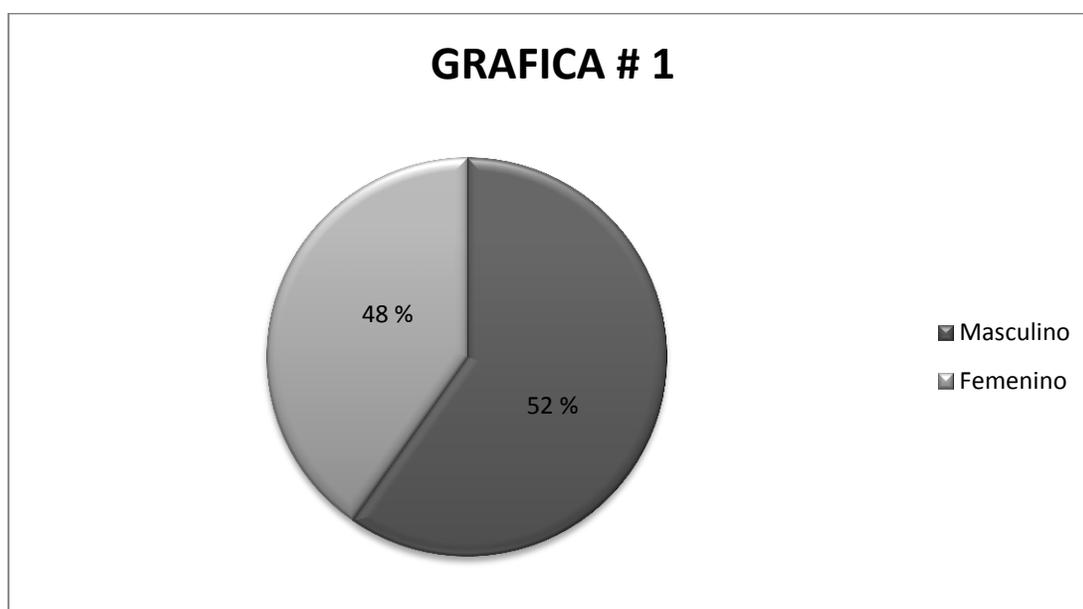
Materiales	Costos
Equipo de oficina	Q.1,000.00
Boletas de recolección de datos	Q. 100.00
Internet	Q.1,400.00
Útiles varios	Q. 200.00
TOTAL	Q. 2,700.00

## V. RESULTADOS

TABLA # 1

GENERO	FRECUENCIA
Masculino	43
Femenino	29
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>

**FUENTE** datos obtenidos en boleta de recolección de datos realizados en consulta externa de neurocirugía pediátrica.



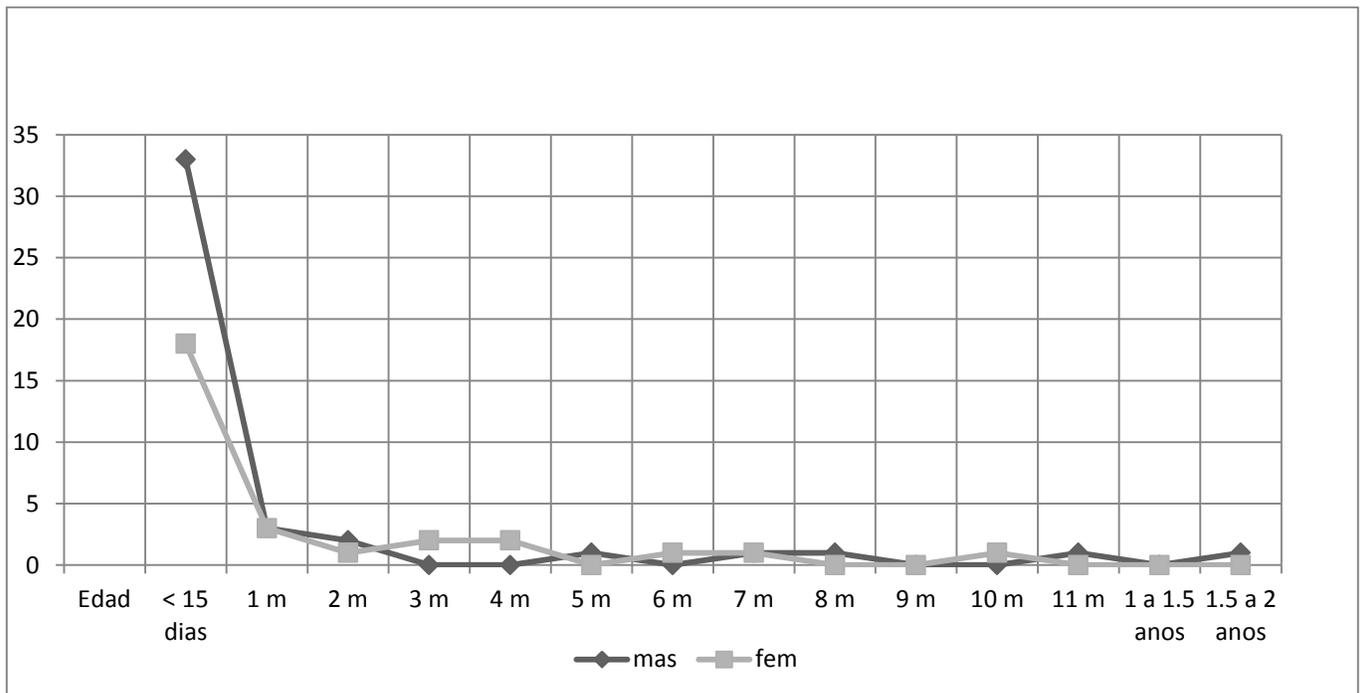
**INTERPRETACION**, se observa en la gráfica, el predominio del sexo masculino con un 52 % de los pacientes con defectos del tubo neural, evaluados en la consulta externa de Neurocirugía Pediátrica.

**TABLA # 2**

	< 15 días	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m	7 m	8 m	9 m	10 m	11 m	1 a 1.5 años	1.5 a 2 años	TOTAL
<b>Fem</b>	18	3	1	2	2	0	1	1	0	0	1	0	0	0	<b>29</b>
<b>Mas</b>	33	3	2	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	<b>43</b>
<b>TOTAL</b>	51	6	3	2	2	1	1	2	1	0	1	1	0	1	<b>72</b>

**FUENTE** datos obtenidos en boleta de recolección de datos realizados en consulta externa de neurocirugía pediátrica

**GRAFICA # 2**

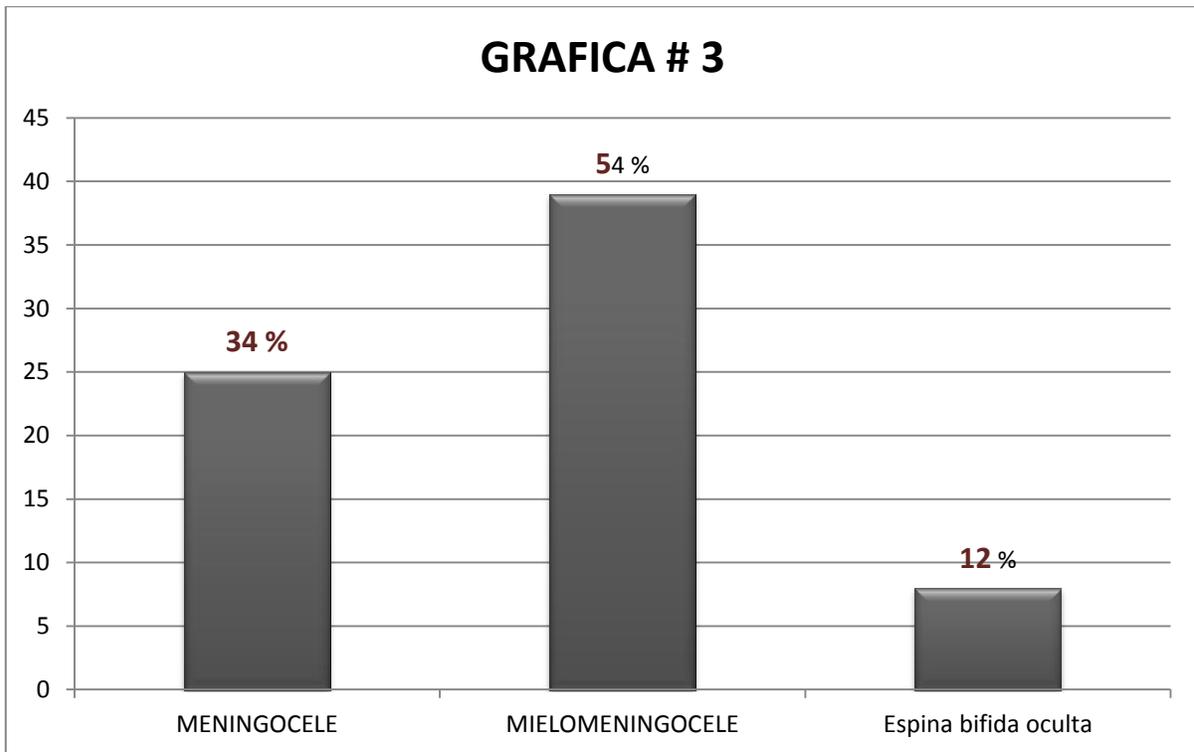


**INTERPRETACION:** en la gráfica se observa la tendencia de esta patología con diagnostico en los primeros días de vida y muy pocos en el transcurso de la misma.

**TABLA # 3**

<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Meningocele	25
Mielomeningocele	39
Espina bífida oculta	8
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en boleta de recolección de datos realizados en consulta externa de neurocirugía pediátrica.



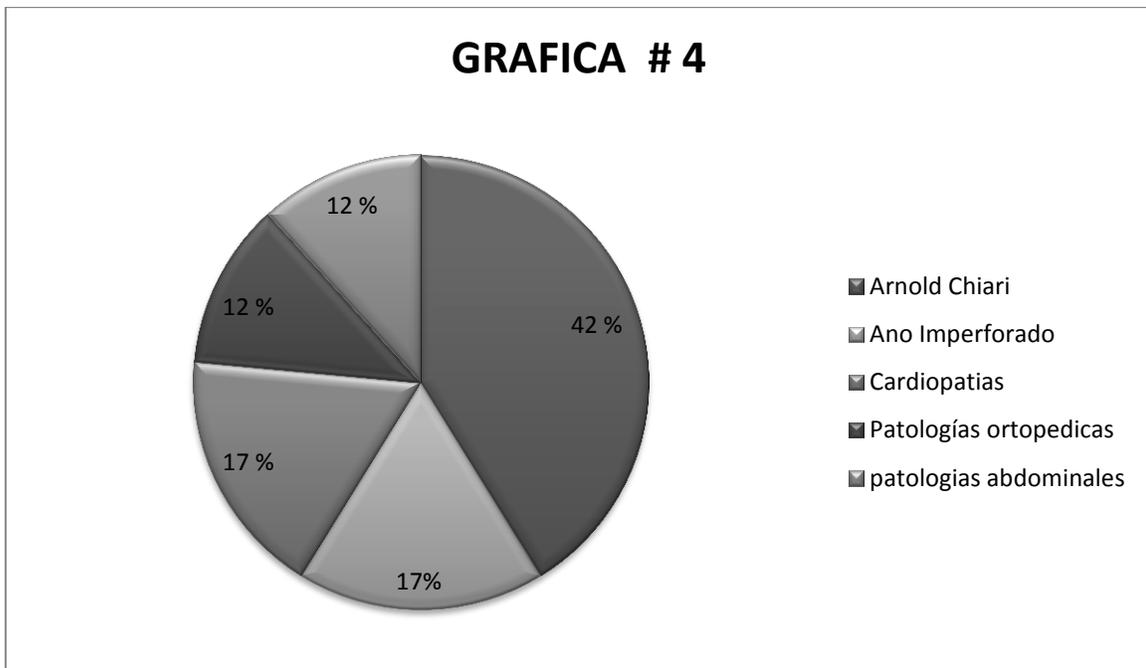
**INTERPRETACION**, el diagnostico frecuente es el mielomeningocele con un 54% respecto a los defectos del tubo neural, de los pacientes evaluados en la consulta externa de Neurocirugía Pediátrica.

**TABLA # 4**

<b>ANORMALIDADES ASOCIADAS</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Arnold Chiari	7
Ano imperforado	3
Cardiopatías	3
Patologías ortopédicas	2
Anomalías abdominales	2
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

**GRAFICA # 4**

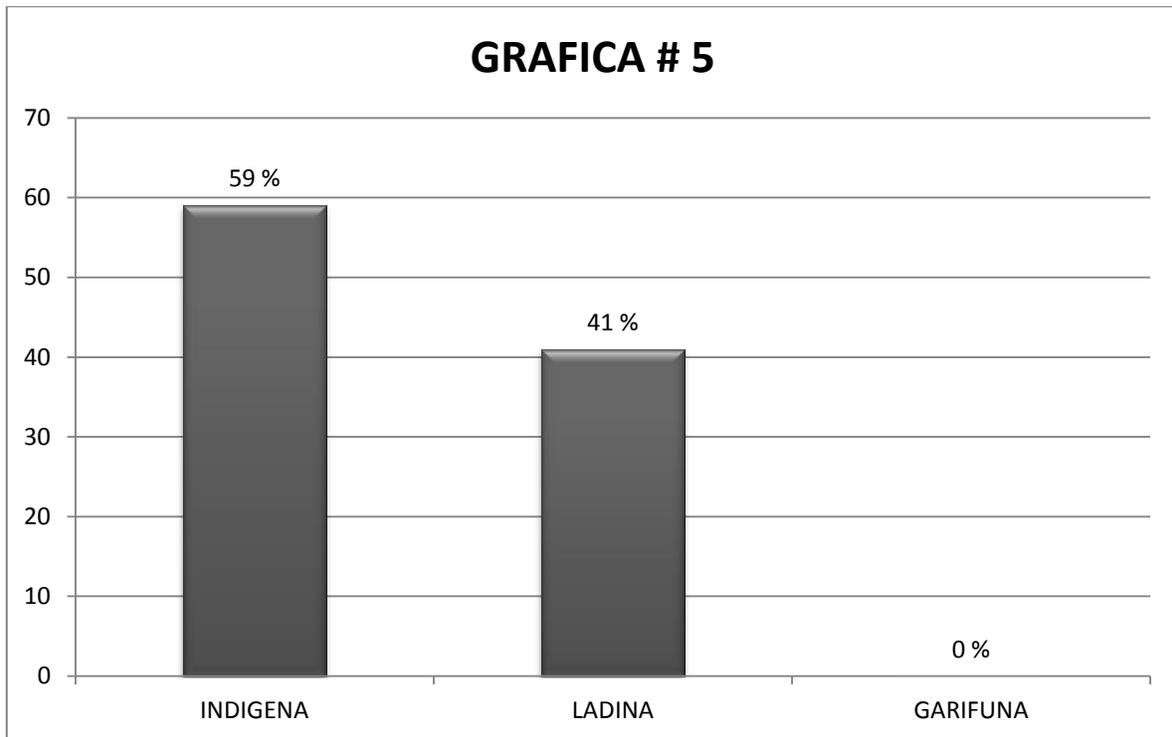


**INTERPRETACION,** en la gráfica observamos que de los 72 pacientes evaluados, 17 presentan una patología asociada, siendo la malformación de arnold chiari la predominante con un 42 %.

**TABLA # 5**

<b>POBLACION</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Indígena	43
Ladina	29
Garífuna	0
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

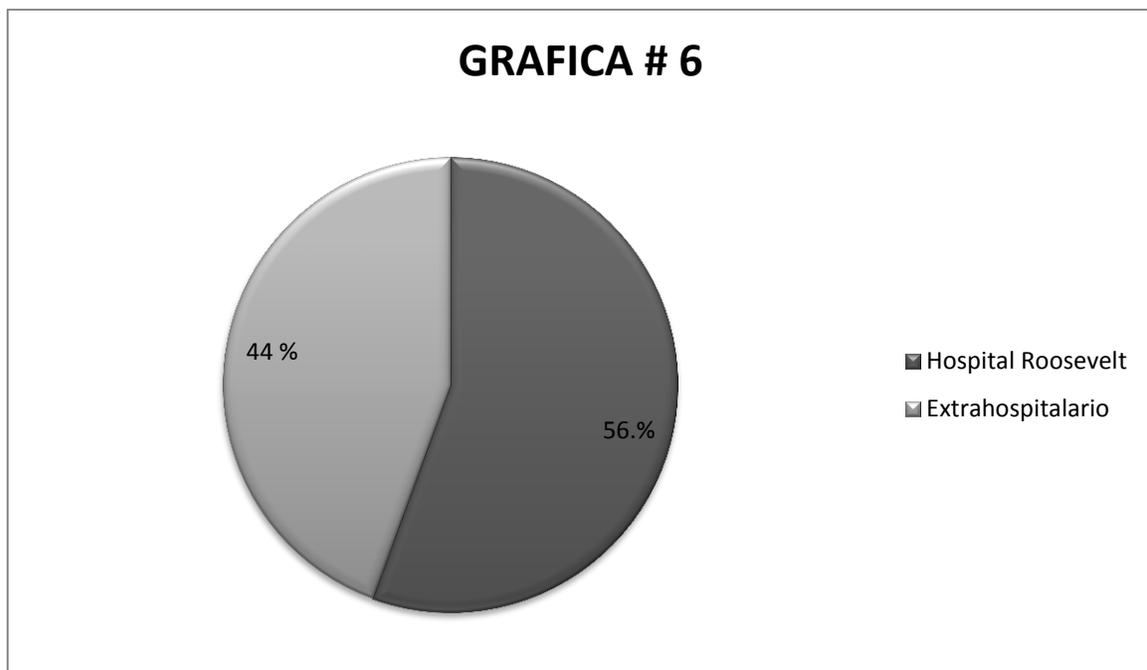


**INTERPRETACION**, observamos un predominio leve de la etnia indígena con 59 % respecto a la ladina.

**TABLA # 6**

<b>ESTABLECIMIENTO</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Hospital Roosevelt	40
Extrahospitalario	32
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

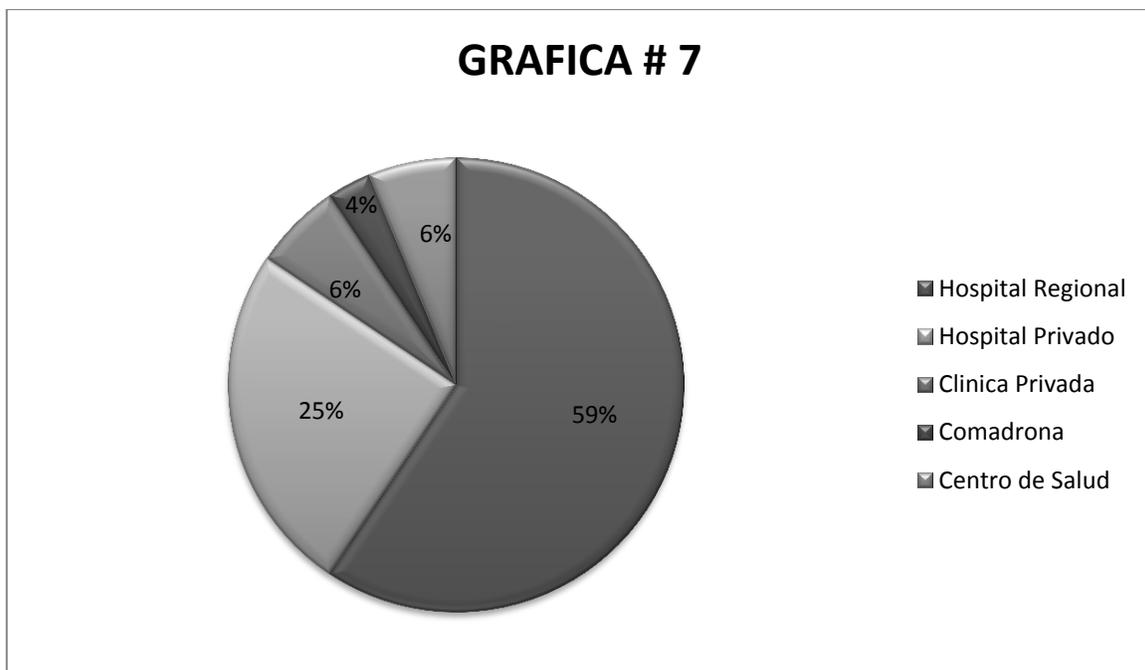


**INTERPRETACION:** en esta grafica se puede identificar una pequeña diferencia de los pacientes nacidos en el hospital Roosevelt con un 56 % respecto a los referidos extrahospitalariamente.

**TABLA # 7**

<b>ESTABLECIMIENTO REFERENCIA</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Hospital Regional	19
Hospital Privado	8
Clínica Privada	2
Comadrona	1
Puesto o Centro de Salud	2
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

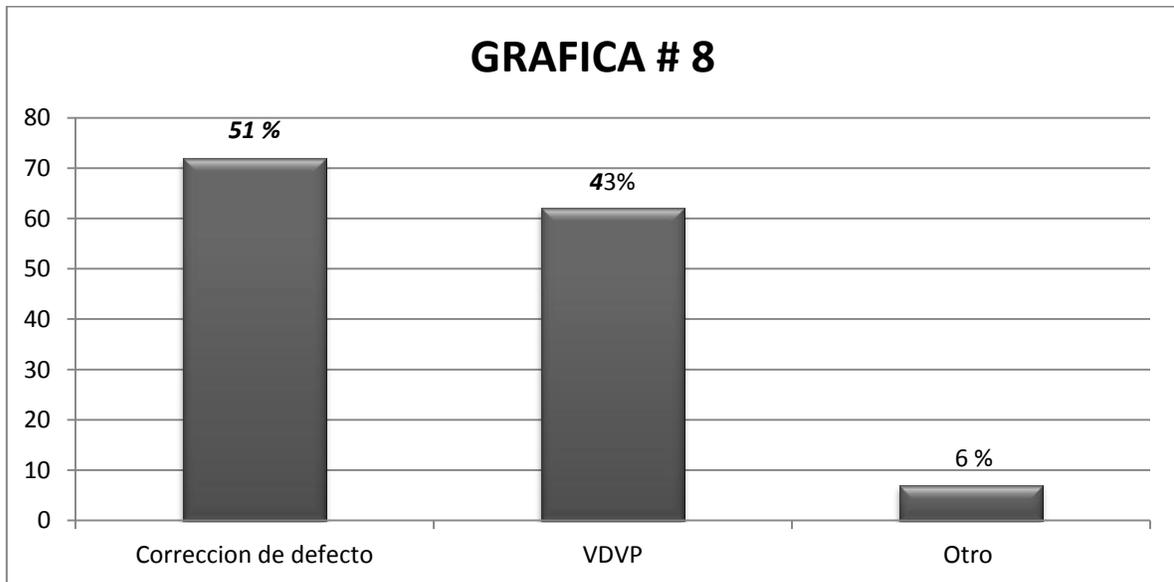


**INTERPRETACION:** en esta grafica de los pacientes referidos a nuestro hospital se observa una alta prevalencia de los hospitales regionales con un 59 %.

**TABLA # 8**

<b>PROCEDIMIENTO QUIRURGICO</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Corrección de defecto	72
VDVP (válvula derivación ventrículo peritoneal)	62
Otro	7
<b>TOTAL</b>	<b>141</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

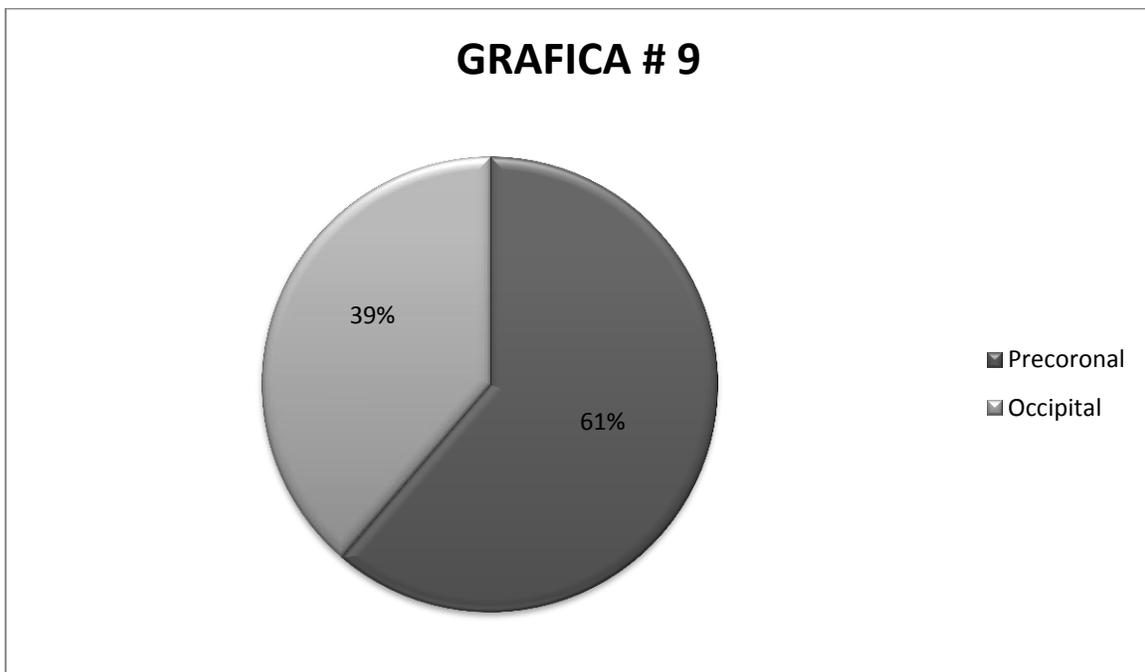


**INTERPRETACION,** se observa que de los 141 procedimientos realizados, el 51% son correcciones de defectos y el 43% colocación de VDVP.

**TABLA # 9**

	<b>Precoronal</b>	<b>Occipital</b>	<b>TOTAL</b>
<b>VDVP</b> (válvula derivación ventrículo peritoneal)	38	24	62
<b>OTRA DERIVACION</b>	0	0	0
<b>TOTAL</b>	38	24	62

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados



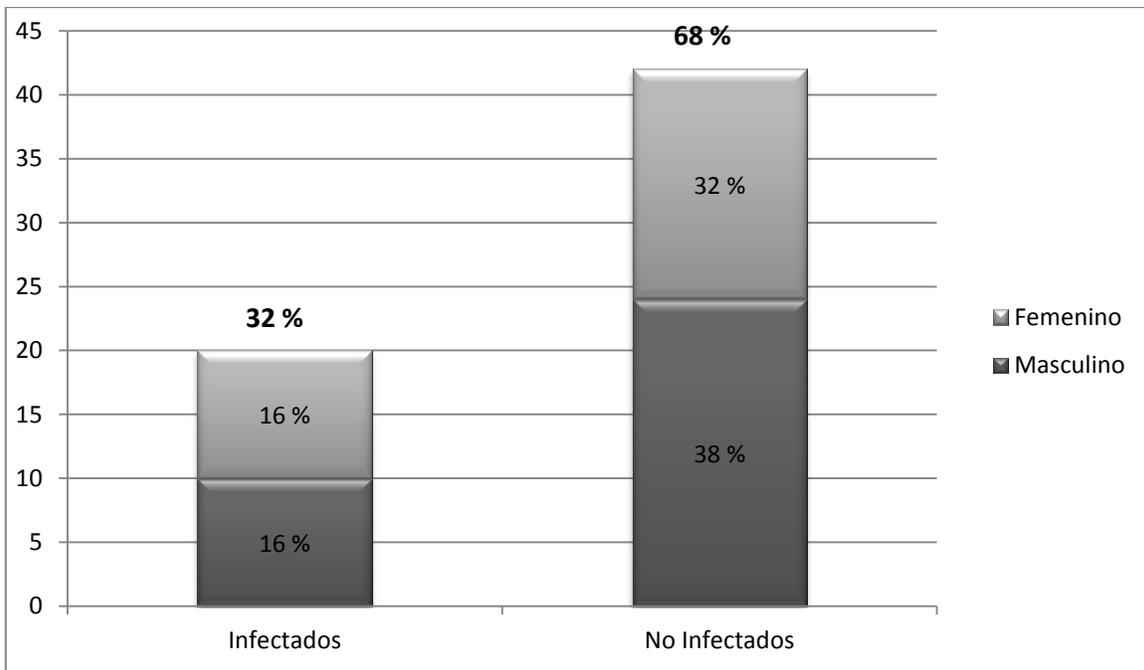
**INTERPRETACION:** en esta grafica se identifican solo válvulas de derivación ventrículo peritoneal de las cuales el sitio preferente de colocación con un 61% son precoronales respecto a las occipitales.

**TABLA # 10**

<b>VDVP (válvula derivación ventrículo peritoneal)</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Infectadas</b>	10	10	<b>20</b>
<b>No Infectados</b>	18	24	<b>42</b>
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>34</b>	<b>62</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

**GRAFICA # 10**



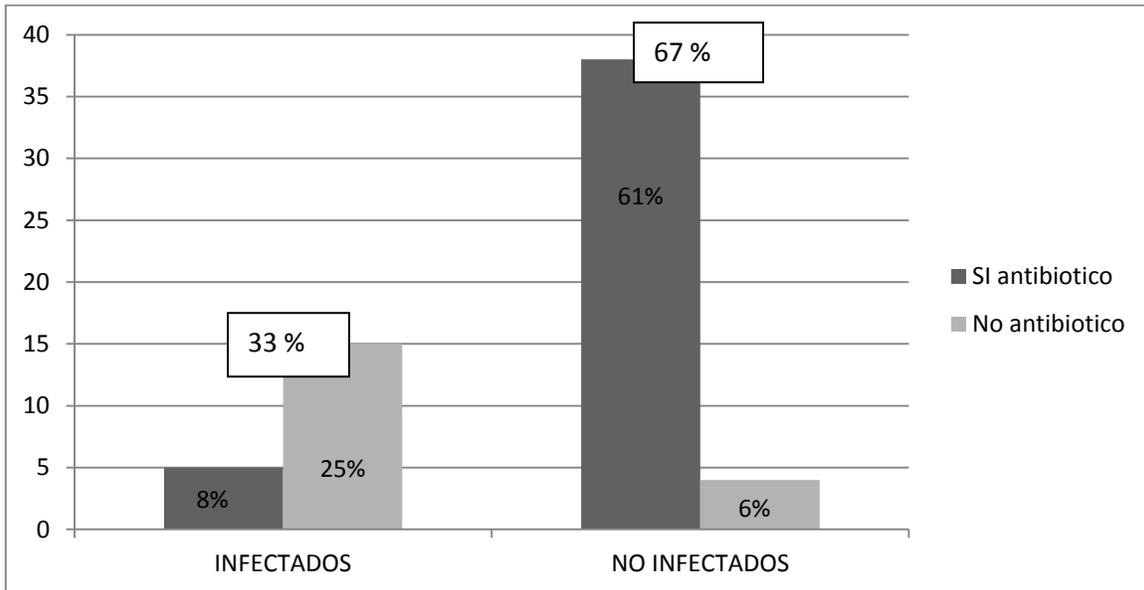
**INTERPRETACION:** En esta grafica se observa que de las 62 válvulas colocadas el 32% se infectan y de estas existe una igualdad en el género.

**TABLA # 11**

VDVP (válvula derivación ventrículo peritoneal)	ANTIBIOTICO PREOP (IV)	NO ANTIBIOTICO PREOP (IV)	TOTAL
<b>INFECTADOS</b>	5	15	20
<b>NO INFECTADOS</b>	38	4	42
<b>TOTAL</b>	43	19	62

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

**GRAFICA # 11**



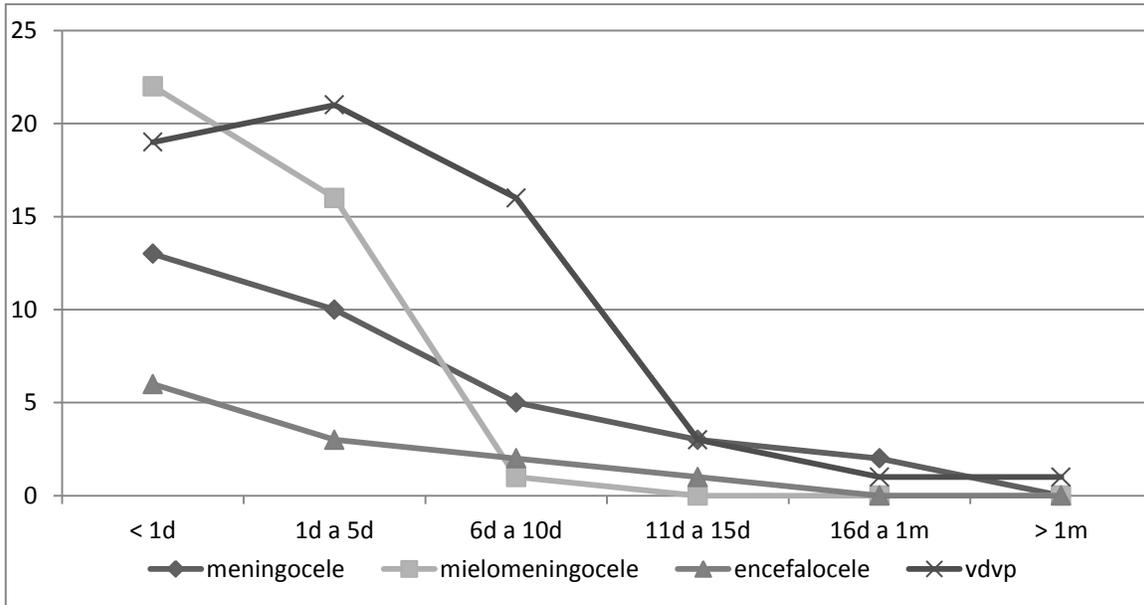
**INTERPRETACION:** en esta grafica observamos que de los 62 casos con VDVP el 32 % se infectó y de estos el 25 % no recibió antibiótico preoperatorio.

**TABLA # 12**

Días Hospitalizados, preoperatorio.	< 1d	1d a 5d	6d a 10d	11d a 15d	16d a 1m	>1m	TOTAL
Corrección Meningocele	13	10	5	3	2	0	33
Corrección Mielomeningocele	22	16	1	0	0	0	39
Corrección Encefalocele	6	3	2	1	0	0	12
VDVP (válvula derivación ventrículo peritoneal)	19	21	16	3	2	1	62
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>50</b>	<b>24</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>146</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

**GRAFICA # 12**

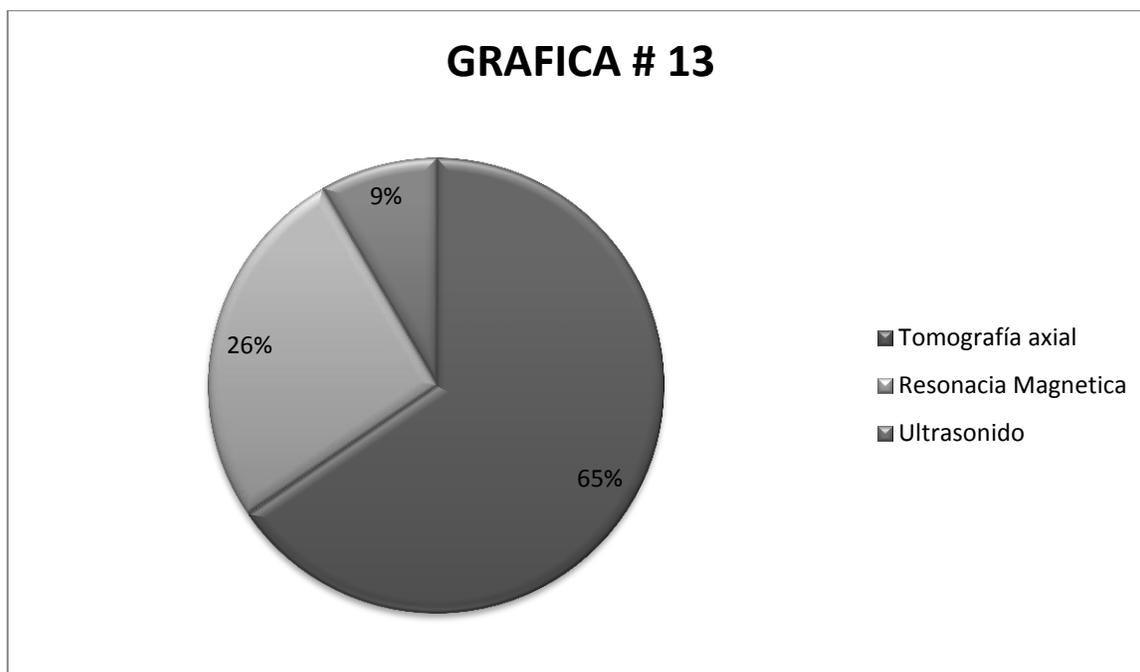


**INTERPRETACION:** en esta grafica se visualiza la alta frecuencia de cirugías en los primeros días al ser detectados por el departamento de Neurocirugía, se observa una leve desviación hacia el centro la curva de los pacientes con VDVP.

**TABLA # 13**

<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Tomografía axial	55
Resonancia Magnética	22
Ultrasonido	7
<b>TOTAL</b>	<b>84</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

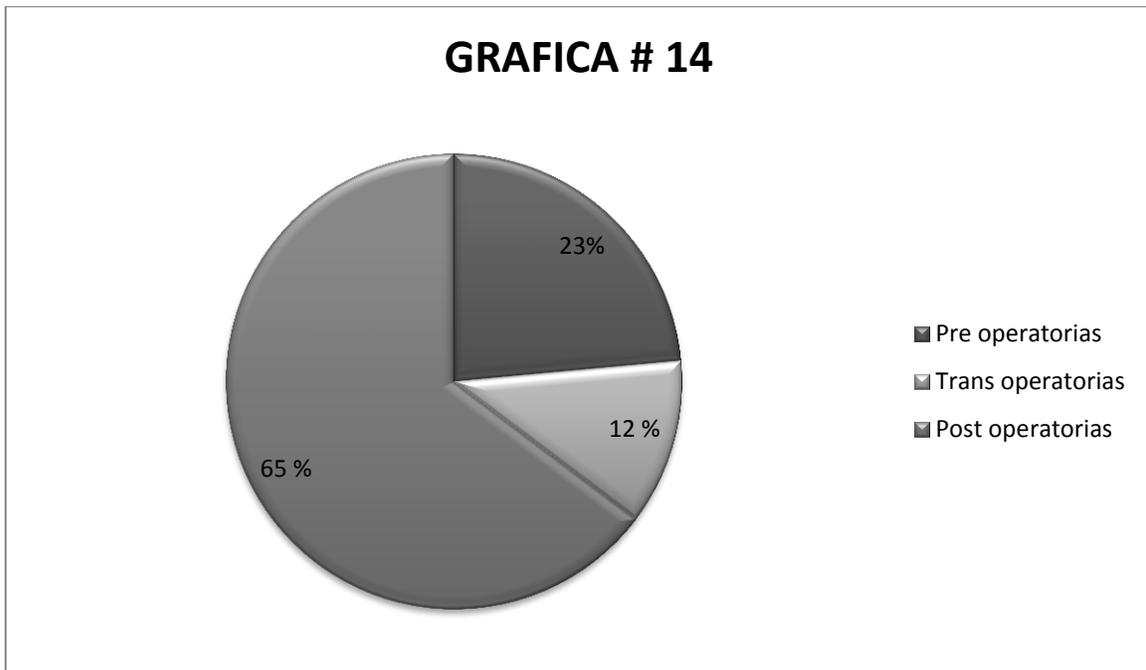


**INTERPRETACION,** en la gráfica anterior observamos que la tomografía axial computarizada es el predominante con un 65 % respecto a los pacientes evaluados.

**TABLA # 14**

<b>COMPLICACIONES</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Pre operatorias	8
Trans operatorias	4
Post operatorias	22
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

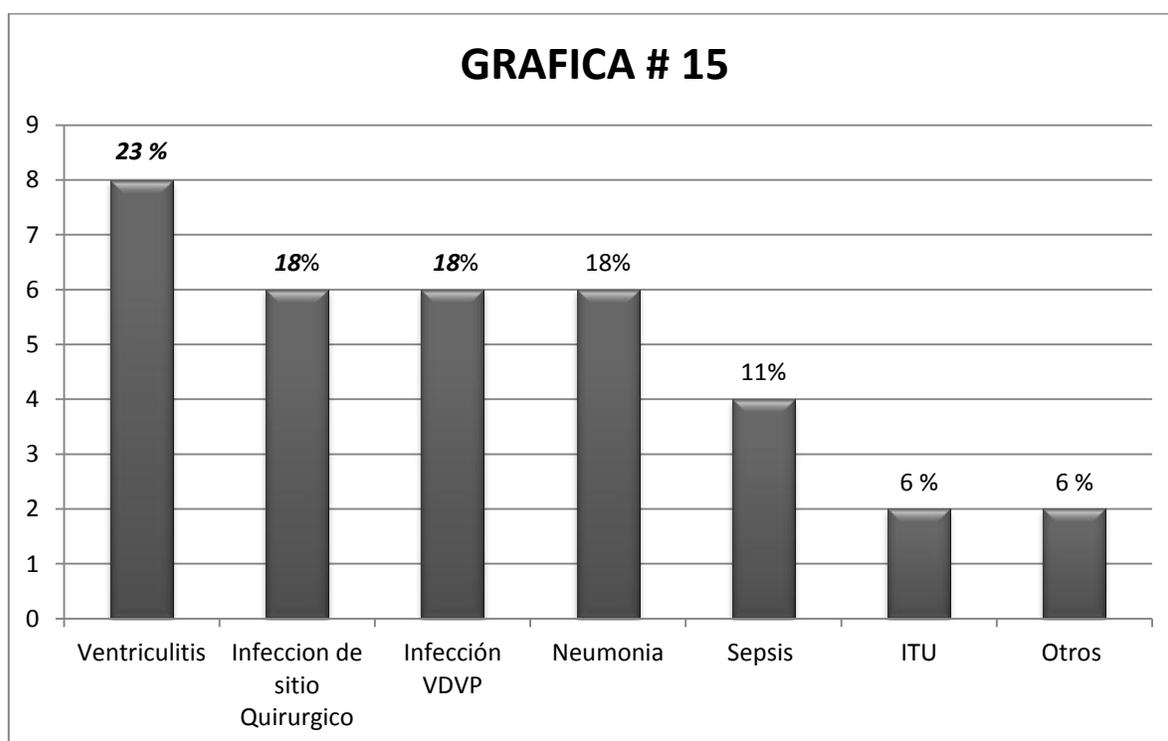


**INTERPRETACION,** en esta grafica se identifica la mayor complicación ocurren postoperatoriamente con un 65 % del total de las complicaciones.

**TABLA # 15**

<b>COMPLICACIONES</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Ventriculitis	8
Infección de sitio Quirúrgico	6
Infección VDVP	6
Neumonía	6
Sepsis	4
Infección tracto urinario	2
Otros	2
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>

**FUENTE** Datos obtenidos en los expedientes de pacientes pediátricos de Neurocirugía, antes entrevistados.

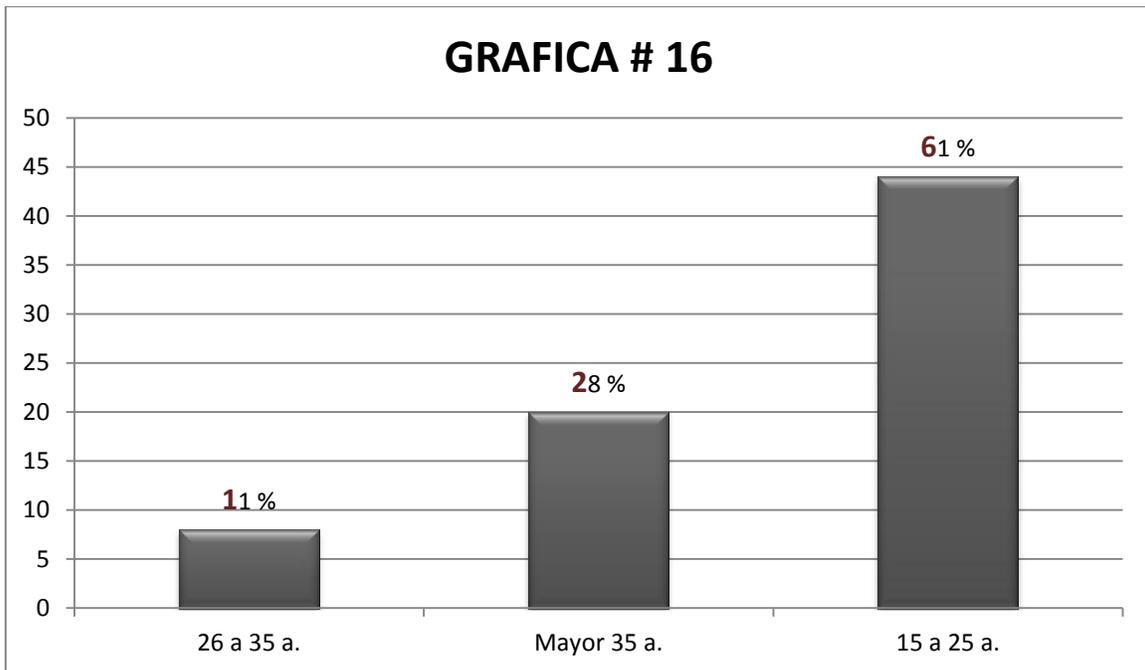


**INTERPRETACION,** se observa como principal complicación la infección del sistema nervioso con un 23 %, teniendo similitud en porcentajes la ISQ, infección de VDVP y neumonías.

**TABLA # 16**

<b>EDAD</b>	<b>FRECUENCIA</b>
15 a 25 años	44
26 a 35 años	08
Mayor 35 años	20
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>

**FUENTE** datos obtenidos en boleta de recolección de datos realizados en consulta externa de neurocirugía pediátrica.

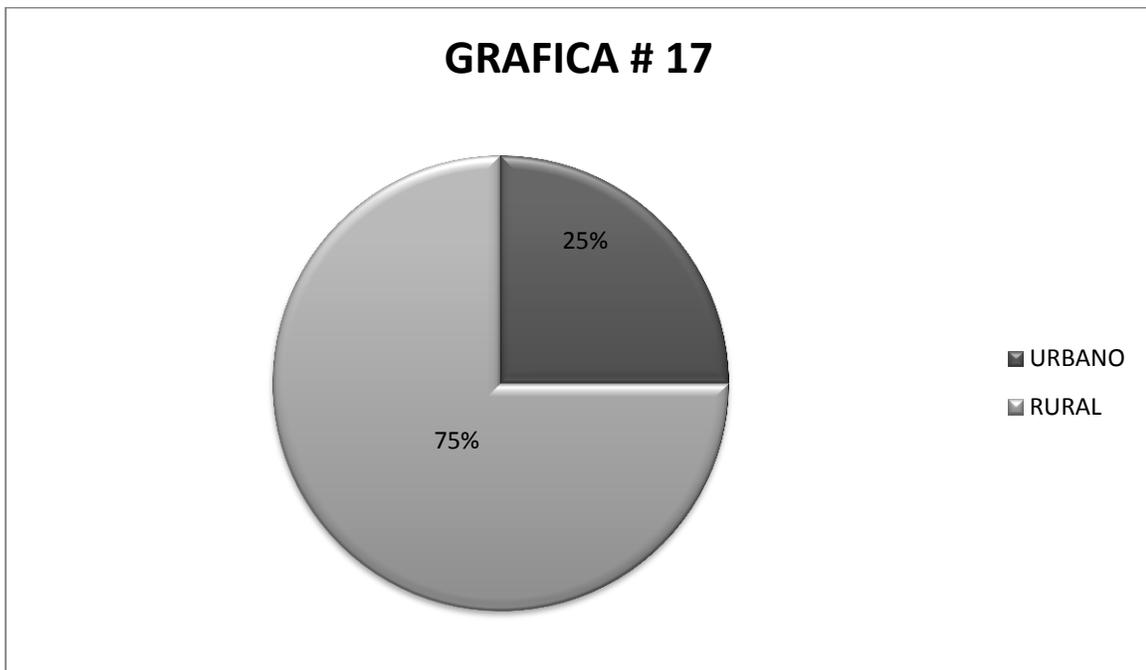


**INTERPRETACION**, con respecto a la edad materna de los pacientes evaluados, la mayoría es de las madres en edades maternas extremas, predominando las de 15 a 25 años de edad con un 61 %, contra un 28% en mayores de 35 años.

**TABLA # 17**

<b>PROCEDENCIA</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Urbano	18
Rural	54
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>

**FUENTE** datos obtenidos en boleta de recolección de datos realizados en consulta externa de neurocirugía pediátrica.

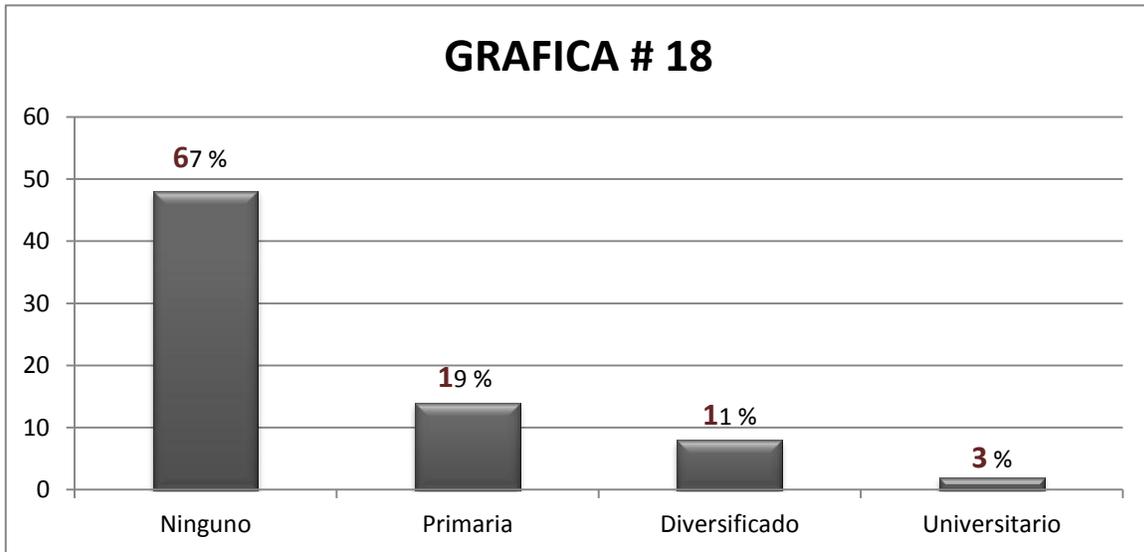


**INTERPRETACION**, observamos la notable afección del área rural con un 75 % respecto a los pacientes con defectos del tubo neural.

**TABLA # 18**

<b>ESCOLARIDAD</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Ninguno	48
Primario	14
Diversificado	8
Universitario	2
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>

**FUENTE** datos obtenidos en boleta de recolección de datos realizados en consulta externa de neurocirugía pediátrica.



**INTERPRETACION**, observamos con respecto al nivel escolar de las madres de los pacientes evaluados, el alto dominio de las personas con bajo nivel de escolaridad, representados con un 67 % de madres sin ningún nivel de educación.

## **VI. DISCUSION Y ANALISIS**

### **6.1 CONCLUSIONES.**

- 6.1.1 Los datos demográficos de los pacientes con defectos del tubo neural, el rango etario fue de 15 a 25 años el analfabetismo se observó en un 67% de los casos, el área rural representa el 75%, ser indígena fue de 59%.
- 6.1.2 Con respecto a los pacientes estudiados se detectó el mielomeningocele con un 54 % de los casos, meningocele con un 34% y espina bífida oculta con el 12%. Hay un predominio del género masculino relación 2 a 1 respecto a las féminas. la hidrocefalia como patología asociada en un 42 % de pacientes.
- 6.1.3 La tomografía axial computarizada como método radiológico reporto que el 75% de los pacientes presenta hidrocefalia. Se realizó el diagnostico en el primer día de vida en un 90% de los pacientes.
- 6.1.4 Se realizaron 141 procedimientos de los cuales el 100 % fue corrección de defecto de tubo neural, 65% fueron válvulas de derivación ventrículo peritoneal, el 62 % de estos pacientes se intervino en los primeros diez días de vida para corrección DTN y 30 % para colocación de VDVP
- 6.1.5 Dentro de las complicaciones, se determina que las infecciones del sistema nervioso central secundario a colocación de válvula ventrículo peritoneal tiene una incidencia del 59% y con una mortalidad del 8% del total de pacientes.
- 6.1.6 En este estudio no se registran datos de la población garífuna respecto a la patología estudiada.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

01. American academy of pediatrics. Committee on Genetics. Folic acid for prevention of neural tube defects. . Pediatrics 2009, Vol 104 pp 325-7.
02. Analizan la utilidad del ácido fólico en la prevención de los defectos del tubo neu-ral. The New England Journal of Medicine. 2003 pp 1485-1490.
03. Andres Moreira. Rev Colomb Obstet Ginecol vol.58 no.3 Bogotá July/Sept. 2007 pp 121-134.
04. Castilla E, Orioli IM. ECLAMC: The latin-American collaborative study of congenital malformations. Community Genet 2004, vol 4, pp 76-94.
05. Cortés F, Mellado C, Hertrampf E, Alliende A, Castillo S. Frecuencia de los defectos de cierre del tubo neural en las maternidades públicas de Santiago durante el año 1999. Rev Méd Chile 2001; pp 129:277-84.
06. Castilla EE, Lopez-Camelo J, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. Am J Med Genet 2009; pp 86:9-14.
07. Carlos Chúa. Gabriela Cifuentes. Anomalías del tubo neural, Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. 1999.
08. Cortes M. Prevención primaria de las malformaciones congénitas. Rev Med Clin Condes. 2007; pp 18(4):338-43.
09. García Mérida, Erick Romeo. Anomalías del tubo neural, Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. 1998.

10. Gómez Cipriano, Amílcar. Manejo médico-quirúrgico de neonatos con anomalías del tubo neural. Tesis (Médico y cirujano). Universidad de San Carlos. Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. 2000.
11. Gregory F. Genetic after of development. En: Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Thompson and Thompson Genetics in medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2001. pp. 335-57.
12. Granroth G, Haapakoski J, Hakama M. Defects of the central nervous system in Finland. II. Birth order, outcome of previous pregnancies and family history. *Teratology* 1978; pp 17: 213-22.
13. Herrera M., Mónica del Carmen. Anomalías del tubo neural. Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1999.
14. Hernández-Díaz. et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343: pp 1608-1614
15. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins L. Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N Engl J Med* 1976; pp 294:365-9.
16. Lorenzo D. Botto et al. Medical progress: neural-tube defects. *The New England Journal of Medicine*. November 11, 1999. Vol 341, pp 20-65
17. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338:131-137.
18. Muñoz-Juárez S, Vargas H, Hernández B, López O, Ortiz RM. Frecuencia y algunos factores de riesgo de mortalidad en el estado de Hidalgo, México, por defectos de cierre del tubo neural. *Salud Pub Mex* 2002; pp 44:422-30.

19. Murphy M, Seagroatt V, Hey K, O'Donnell M, Godden M, Jones N et al. Neural tube defects 1974-1994—down but not out. Arch Dis Child Fetal Neonatal-Ed 1996; pp 133-134.
20. Nazer H, Julio, Cifuentes O, Lucía, et al. Malformaciones del sistema nervioso central en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Rev. Méd. Chile, oct. 2001, vol.129, no.10, p.1163-1170.
21. Orellana Morales, Heriberto Rogelio. Tratamiento quirúrgico en las malformaciones congénitas del tubo neural. Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. 1998.
22. Rogido M. Conceptos generales. En: Sola A, Rogido M, editores. Cuidados especiales del feto y del recién nacido. 2° edición. Buenos Aires: Ediciones Médicas Internacionales; 2001. pp 146-53.
23. Szot J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas: Chile 1985-2001. Rev Chil Pediatr. 2004; pp 75(4):347-54.
24. Van Allen MI. Multisite neural tube closure in humans. Birth Defects 1996; pp 30: 203-225.
25. Zarrieg H., Lucano R. et al: High prevalence of neural tube defects in a central community in Florida. USA PEDIATRICS. Vol 84, N° 18. pp 893-98. 1999.

## VIII. ANEXOS

### Anexo # 1

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala Medición	Unidad de medida
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cero a doce años de edad.	Cuantitativa	Razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Años.</li> </ul>
<b>Sexo</b>	División del género humano en dos grupos: mujer o hombre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino.</li> <li>• Femenino.</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino.</li> <li>• Femenino</li> </ul>
<b>Defecto tubo neural (DTN)</b>	Conjunto de malformaciones congénitas secundarias a la ausencia de cierre del tubo neural.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningocele.</li> <li>• Mielomeningocele</li> <li>• Anencefalia.</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningocele.</li> <li>• Mielomeningocele.</li> <li>• Anencefalia</li> </ul>
<b>Procedencia</b>	Origen, principio de donde nace o se deriva.	Urbano. Rural	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urbano.</li> <li>• Rural.</li> </ul>
<b>Escolaridad</b>	Tiempo en el que un alumno asiste a una escuela o centro de enseñanza.	a. Primario b. Secundario c. Universitario	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de escolaridad</li> </ul>
<b>Edad Materna</b>	Tiempo en años cumplidos de la puerpera.	<b>ALTO RIESGO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos de 20 años.</li> </ul> <b>BAJO RIESGO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre 20 y 34 años.</li> </ul> <b>RIESGO INTERMEDIO</b>	Cualitativa.	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Años.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayores de 34 años.</li> </ul>			
<b>Edad Gestacional</b>	Edad estimada del embrión o feto utilizando el primer día del último período menstrual normal.	1° TRIMESTRE <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 a 13 semanas.</li> </ul> 2° TRIMESTRE <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 a 27 semanas.</li> </ul> 3° TRIMESTRE <ul style="list-style-type: none"> <li>• 28 semanas en adelante.</li> </ul>	Cualitativa.	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semanas.</li> </ul>
<b>Control prenatal</b>	Serie de contactos, entrevistas o visitas programadas de la paciente, con algún integrante del equipo de salud, con El objeto de vigilar la evolución del embarazo y preparación para el parto.	ADECUADO <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 Consultas o más.</li> </ul> INADECUADO <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos de 8 consultas.</li> </ul>	Cualitativa.	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultas o visitas médicas.</li> </ul>
<b>Vitaminas Prenatales</b>	Las vitaminas son <u>nutrientes</u> que junto con otros elementos nutricionales actúan como catalizadoras de todos los procesos fisiológicos (directa e indirectamente).	Completo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antes y durante el embarazo.</li> </ul> Incompleto <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante el embarazo.</li> </ul>	Cualitativa.	Nominal.	Vitaminas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liposolubles.</li> <li>• Hidrosolubles.</li> </ul>
<b>Consanguinidad.</b>	Es la relación de sangre entre dos personas, asociado a	Asociado <ul style="list-style-type: none"> <li>• Que presenta un familiar de primer orden con alguna</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hijos</li> <li>• Primos</li> <li>• Tíos</li> <li>• Hermanos</li> </ul>

	alguna patología.	patología. No asociado • Que no hay familiares con patologías asociadas.			• Abuelos.
<b>Control de esfínteres</b>	Función neuromuscular que conduce al control de la vejiga y el esfínter anal.	Ausente • Disfunción de esfínter anal o vesical después de los 5 años de edad.  Presente. • Presencia del control esfentiriano.	Cualitativa.	Nominal.	Esfínteres.  • Presente. • Ausente.
<b>Membranas conservadas</b>	Membrana que recubre el defecto del tubo neural, con exposición de la medula espinal y salida de líquido cerebro espinal.	• Sí.  • No.	Cualitativa.	Nominal.	Membranas.  • Presentes. • Ausentes.
<b>Infección.</b>	Presencia de algún microorganismo o colonización de un organismo por parte de especies exteriores.	Positiva. • Presencia de microorganismo. Negativo • Ausencia de microorganismo.	Cualitativa.	Nominal.	Microorganismo.  • Colonizado  • No colonizado.
<b>Técnica quirúrgica.</b>	Tipo de corrección de defecto del tubo neural. Corrección de encefalocele.	• Lipomeningocele. • Meningocele.  • Mielomeningocele.	Cualitativa.	Nominal.	• Lipomeningoplastia. • Meningoplastia. • Mielomeningoplasti. • VDVP.

**Anexo # 2**

**BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS**

Estudio de:

**CARACTERIZACION CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL**

1. Registro medico: \_\_\_\_\_
  
2. Edad paciente: \_\_\_\_\_
3. Genero del paciente:   femenina      masculino
  
4. Edad de la madre: \_\_\_\_\_
5. Procedencia:   urbano      rural    \_\_\_\_\_
  
6. Lugar de nacimiento del paciente: \_\_\_\_\_
  
7. Escolaridad de la madre:  
Ninguno      primario      secundario     
diversificado      universitario
  
8. Diagnostico (tipo de defecto): \_\_\_\_\_
  
9. Control prenatal:   si      no    \_\_\_\_\_
  
10. Antecedentes médicos: \_\_\_\_\_

### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada “CARACTERIZACION CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL” para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.