

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**"DETECCION DE CELULAS GLIALES EN EL LIQUIDO
AMNIOTICO PARA EL DIAGNOSTICO DE
ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL"**

(Estudio prospectivo realizado en el Departamento de
Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de
Dios. 1984—1985)

MABEL SUSANA ORTIZ BOJORQUEZ

GUATEMALA, AGOSTO DE 1985.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCION	1
DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
REVISION BIBLIOGRAFICA	5
MATERIAL Y METODOS	29
RESULTADOS	31
ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS	33
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	35
RESUMEN	37
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39
ANEXO	41

INTRODUCCION

De las muchas anormalidades que pueden producirse en el desarrollo del sistema nervioso central, las más importantes son las anomalías del tubo neural, las cuales son el resultado de diversos mecanismos patógenos específicos al período inicial de la vida.

La frecuencia de este tipo de anomalías aunque no es muy elevada es de gran importancia, ya que su gravedad varía desde los mortales, hasta los que son accesibles a la corrección quirúrgica y que interfieren poco con la función normal. Sin embargo, la mayor parte de los defectos del tubo neural en los supervivientes son invalidantes desde el punto de vista neurológico.

En otros países, se han dedicado grandes esfuerzos en la búsqueda y utilización de nuevos métodos de diagnóstico que coadyuven a la identificación de estas anomalías durante el transcurso del embarazo.

Este estudio fue encaminado a comprobar la eficacia de este nuevo método de diagnóstico, realizando un trabajo prospectivo descriptivo en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios, en donde se trabajó una muestra de 30 casos, de los cuales 15 casos correspondieron a madres con embarazos normales (grupo control) y 15 casos a madres con embarazos con riesgo de fetos con anomalías del tubo neural. Se les efectuó una amniocentesis durante el tercer trimestre del embarazo y un estudio citológico del líquido amniótico para la detección de las células gliales (células rápidamente adherentes).

Procediéndose por último a observar el estado físico de cada uno de los recién nacidos posterior al nacimiento.

Se describe así mismo, el desarrollo embriológico del sistema nervioso, los diferentes tipos de anomalías del tubo neural y los métodos existentes para la identificación de esta clase de anormalidades.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Se han realizado muchos estudios que han demostrado la relación existente entre la presencia de células de tipo glial en el líquido amniótico durante el último trimestre del embarazo y la existencia de anomalías del tubo neural, tales como: anencefalia, espina bífida, encefalocele, meningocel y mielomeningocele y otras.

Este tipo de células es fácilmente detectable en un análisis citológico del líquido amniótico, mediante la técnica de papanicolaou. El descubrimiento de estas células y de este nuevo método de diagnóstico podría ayudar a la detección prenatal de dichas anomalías, mediante una técnica sencilla que se pueda realizar en nuestro medio; principalmente cuando no se cuente con otros métodos de diagnóstico como serían: la medición de alfa-feto proteína en el líquido amniótico, ultrasonido o roentenograma.

En este estudio se evaluó una posibilidad diagnóstica para las anomalías del tubo neural, mediante la detección de las células gliales en el líquido amniótico de madres con factores con estas anomalías, que cursaban el tercer trimestre del embarazo y se compararon con el líquido amniótico de madres con embarazos normales.

DIVISIÓN BIBLIOGRAFICA

Introducción:

Los defectos del tubo neural constituyen un grupo heterogéneo de trastornos de la morfogénesis del sistema nervioso central, cuya gravedad varía desde los mortales hasta los que son accesibles a la corrección quirúrgica y que interfieren poco con la función normal.

La mayor parte de los defectos del tubo neural en los supervivientes son sin embargo, invalidantes desde el punto de vista neurológico.

Como estos defectos se encuentran entre las malformaciones mayores más frecuentes, se han dedicado grandes esfuerzos al desarrollo de métodos para investigarlos y descubrirlos al principio del embarazo.

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Primeras etapas del desarrollo del huevo humano:

El sistema nervioso se constituye a partir de tres formaciones ectodérmicas: la placa neural, la cresta neural y las placodas. En el hombre se parte de un huevo con escaso vitelio, que se forma en el proceso de la fecundación, cuando el espermatozoide penetra en el óvulo, a nivel del tercio externo de la trompa uterina. Inmediatamente, el huevo se divide y se inicia la etapa de la segmentación. Por varias divisiones sucesivas se segmenta por completo y se origina la mórula. A partir de la mórula, se constituye la blástula, que contiene líquido en su interior, procedente de la cavidad uterina.

Una vez que se efectúa la nidación del huevo, el trofoblasto prolifera hasta constituir las vellosidades coriales

todas las estructuras del embrión y el resto de los anexos embrionarios, es decir, el amnios, el alantoides, la vesícula vitelina y el cordón umbilical.

El período en el cual, a partir de las células del botón embrionario, se diferencian todos los esbozos, se denomina GASTRULACION. (13)

Estos esbozos son cinco: endoblasto, epiblasto, neurectoblasto, cordoblasto y mesoblasto. El primero en aparecer es el endoblasto. Despues, las células que quedan por encima del endodermo se forman en un espacio: la cavidad amniótica.

Las células endodérmicas proliferan y constituyen una formación vesiculosa hueca, pequeña: la vesícula vitelina. Las células que persisten entre la cavidad amniótica y la vesícula vitelina se ordenan a manera de un epitelio y constituyen el ectodermo. De este modo, el 12º día del desarrollo, el embrión se halla constituido por un disco con dos capas, que forman el piso de la cavidad amniótica y el techo de la vesícula vitelina. (13)

Entre el embrión y el trofoblasto, se genera el magma reticulado, futuro mesodermo extraembrionario. En seguida, aparece en la cara dorsal del embrión una saliente lineal y axil, que comienza en la cara posterior y llega hasta la zona media: es la línea primitiva. Dicha línea es un espesamiento localizado del ectodermo. En su extremo anterior, presenta un engrosamiento redondeado, que se denomina nudo de Hensen, de éste parte otra formación lineal y axil: la prolongación cefálica, que se forma a partir de células del nudo de Hensen que se introducen entre el endodermo y el ectodermo. (13)

La prolongación cefálica, origina por diferenciación, la cuerda dorsal.

El neurectoblasto, se origina al final de la gastrulación, la etapa denominada NEURULACION, y no es sino el espesamiento de la parte media y axil del ectodermo. La diferen-

ciación del neurectoblasto o placa neural se realiza en sentido céfalo-caudal. La parte periférica de la placa es más saliente que el resto y recibe el nombre de rodete neural. Este posee suma importancia, porque a su nivel se encuentran las células que constituyen la cresta neural, segundo esbozo del sistema nervioso. Las placodas, tercer esbozo del sistema nervioso, son espesamientos del epiblasto que intervienen en la formación de los órganos de los sentidos y del sistema nervioso periférico.

Se originan en forma secundaria y, en su constitución, interviene indirectamente el neurectoblasto.

Desde las primeras etapas del desarrollo, existen blastómeras especiales para cada uno de estos cinco esbozos, los cuales, durante la gastrulación, no hacen sino ocupar el lugar definitivo que les corresponde en el embrión. (13)

ETAPAS EN LA FORMACION DEL SISTEMA NERVIOSO

El desarrollo del sistema nervioso puede dividirse en cinco etapas fundamentales:

1. La de Inducción.
2. Cierre del Tubo Neural.
3. Morfogénesis Precoz.
4. Morfogénesis Definitiva.
5. Diferenciación Funcional. (13)

Inducción del Sistema Nervioso:

Al final de la gastrulación aparece la placa neural, que resulta de la acción inductora del cordomesoblasto. Este produce una o varias sustancias, que se denominan agentes inductores o inductivos, que pasan al ectodermo suprayacente y lo estimulan para formar la placa neural. Las nuevas generaciones de células tendrán, también, las características de las células neurales. (13)

La diferenciación, en sentido neural, significa la aparición de características particulares, tanto morfológicas como bioquímicas y evolutivas. Las células, que eran cúbicas, se hacen columnares y presentan cambios ultraestructurales. Hay una ordenación y sufren una condensación de los delgados filamentos que, hasta entonces, se disponían en forma dispersa por todo el citoplasma, de manera que se ordenan alrededor de la circunferencia del ápex celular. (13)

Los cambios bioquímicos, que pueden preceder a los morfológicos consisten, fundamentalmente, en un aumento del RNA, cambios en su composición química, aparición de fosfatasa ácida y alcalina y una respuesta específica del tejido que forma la placa neural frente a la acción de antígenos constituidos por tejidos neurales adultos.

Desde el punto de vista evolutivo, las células adquieren propiedades diferentes que las llevan a constituir las diferentes partes del sistema nervioso. (13)

El eje mesodérmico, que induce la formación del sistema nervioso, tiene varias zonas de capacidad inductiva diferente. Se considera que está constituido por una parte caudal, formada por la cuerda dorsal y las somitas; y por otra anterior, el mesodermo precordial.

El mesodermo precordial, induce de manera específica las estructuras anteriores que forman el cerebro anterior y a las cuales se denominó arquencefálicas o acrencefálicas.

El mesodermo cordal y el paracordal de la cabeza inducen las estructuras que corresponden al cerebro posterior: deuterencefálicas o cordencefálicas. (13)

Placa Neural:

Como consecuencia de la inducción, se forma entonces, la placa neural. Esta es un espesamiento localizado del ectodermo, situado por encima del cordomesoblasto.

Cresta Neural:

En el momento de la inducción se forman, también, la cresta neural y las placodas. La cresta neural es una formación compleja, está formada por un conjunto de células que, en forma de banda extendida en sentido cefalo-caudal, bordean el surco o el tubo neural y ocupan el ángulo que existe entre éste y el epiblasto. Se le denomina también, cresta ganglionar o ganglionica, porque de ella derivan los ganglios raquídeos. Es la parte lateral del cordomesoblasto el que induce las células crestales. Las células de la cresta neural proceden de la parte periférica de la placa neural (reborde o rodete neural), que constituirá, como veremos, los pliegues neurales. (13)

Placodas:

Las placodas son espesamientos del ectodermo que se sitúan, casi en su totalidad, en la cabeza y en estrecha relación con el desarrollo de los órganos de los sentidos. Existen placodas nasales, auditivas, cristalinianas, etc. Las placodas son inducidas por el tubo neural en desarrollo, de manera que representan una inducción secundaria. Estas contribuyen a la formación de los órganos de los sentidos, pero también, aunque en pequeña parte, a la del sistema nervioso periférico. (13)

CIERRE DEL TUBO NEURAL:

El tubo neural se forma a expensas de la placa neural que, al evolucionar, se transforma, sucesivamente en surco y tubo neural.

Estado de Surco Neural:

Es el que sigue al de la placa neural y se produce por

levantamiento y aumento de espesor de los bordes laterales de dicha placa, a la vez que se deprime la parte media. Los bordes resaltan, así, en la cara dorsal del embrión y constituyen los repliegues o rodetes neurales.

Estado de Tubo Neural:

El proceso de hundimiento de la parte media de la placa y de engrosamiento de los repliegues, continúa y, en consecuencia, éstos se ponen en contacto y terminan por fusionarse.

Se constituye así, el tubo neural. El cierre del tubo neural no se realiza en forma simultánea, en toda la longitud del embrión. En el embrión humano, comienza en la futura región cervical, a nivel de las 4^a y 5^a somitas, más o menos en el 20^o día posterior a la fecundación. Luego, prosigue en sentido cefálico y caudal, de manera que, en la última semana del primer mes de desarrollo, solo existen un orificio anterior y otro posterior, que se denominan neuroporos. (13)

El anterior, o abertura verticomediana de Darséte, se cierra en la etapa de 20 somitas y el posterior, en la etapa de 25 somitas. De este modo, el tubo queda cerrado por completo, al final del primer mes de la vida intrauterina.

La zona que se origina al cerrarse el neuroporo anterior corresponde a la lámina terminal o supraóptica del tercer ventrículo, y la posterior, a la lámina del techo de la parte caudal de la médula. (13)

FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL CIERRE DEL TUBO NEURAL

La transformación de la placa en tubo neural se produce por acciones principalmente intrínsecas que residen en la placa misma, pero, sin duda, intervienen también factores extrínsecos.

Estas propiedades, que hacen que la placa se repliegue, son conferidas a las células de la placa neural por el cordomesoblasto, en el momento de la inducción. Las células de la placa neural presentan tendencia manifiesta a aislarse de las epidérmicas, a agruparse, a penetrar en el interior de los tejidos y a originar tubos, éstas propiedades explican el aislamiento y el cierre del tubo neural. (13)

MORFOGENESIS PRECOZ

El tubo neural no posee diámetro uniforme, pues ya desde las primeras etapas del desarrollo, la parte anterior de la placa neural es más ancha que el resto. Además, a nivel de la parte cefálica, la placa neural no forma un surco neural, sino tres: uno mediano y dos laterales. Los laterales son las fosas ópticas, que se transforman en vesículas ópticas al cerrarse el tubo neural. La parte anterior, cefálica, del tubo neural es entonces, más ancha y pertenece al encéfalo primitivo o arquencéfalo. La posterior, más delgada, es la médula primitiva. Cada una de éstas son más o menos la mitad del tubo neural. (13)

Si bien la médula primitiva tiene aspecto uniforme, el arquencéfalo presenta surcos y salientes que le confieren apariencia más compleja y que aparecen en forma sucesiva. Pasa entonces, por dos estados consecutivos: el de tres y cinco vesículas.

- Estado de tres vesículas:
- 1) Prosencéfalo
 - 2) Mesencéfalo
 - 3) Rombencéfalo

- Estado de cinco vesículas:
- 1) Telencéfalo
 - 2) Diencéfalo
 - 3) Mesencéfalo
 - 4) Metencéfalo
 - 5) Mielencéfalo (13)

Morfología de las Formaciones Primarias:

Forma: Cada vesícula, se halla constituida por una cavidad amplia y una pared que la limita. La cavidad es la que en el adulto, forma los ventrículos cerebrales y el epéndimo. Las cavidades del telencéfalo originan los ventrículos laterales; la del diencéfalo, el tercer ventrículo; la del mesencéfalo, el acueducto de Silvio; la del metencéfalo y el mielencéfalo, el cuarto ventrículo, y la cavidad de la médula constituirá el epéndimo. La pared de las vesículas originará todo el tejido nervioso.

Incurvaciones: Incurvación fálica o facial, incurvación cervical o nucal y la incurvación pótica. (13)

Estructura de las Formaciones Primarias: Histiogénesis del Tejido Nervioso.

La placa neural está constituida, al principio, por un epitelio simple con células prismáticas altas. La histiogénesis del sistema nervioso comprende el conjunto de cambios que debe experimentar dicho epitelio para transformarse en una pared gruesa, en la cual se diferencian tres zonas: epéndimo, sustancia gris y sustancia blanca. A medida que aumenta el espesor del tubo neural, en el embrión humano a la quinta semana, se hacen evidentes tres capas. Estas son:

1. Capa Interna:

Células epiteliales, en mitosis o no, que poseen caracteres de elementos jóvenes.

2. Capa Media o del Manto:

Células derivadas de las anteriores. Constituye el esbozo de la sustancia gris.

3. Capa Externa o Marginal:

Constituye el esbozo de la sustancia blanca. (13)

Desde el comienzo de la diferenciación existen dos tipos

celulares bien definidos que generan, uno, las neuronas y otro, las glías. Aceptan la existencia de una célula que puede dar origen a ambos: el meduloblasto. El espongioblasto apolar genera astrocitos y oligodendroctos, pero nunca neuronas.

Se ha observado que los neuroblastos y los glioblastos se originan a partir del mismo tipo celular y que la célula germinativa no es una célula diferente de la medular primitiva.

Citogénesis del Sistema Nervioso:

1. Etapa de proliferación de las células matrices o germinativas.
2. Etapa de diferenciación de los neuroblastos. En el cerebro humano, la producción de neuroblastos comienza en la octava semana del desarrollo intrauterino y termina en la vigésimo segunda semana del desarrollo.
3. Etapa de diferenciación de la glia y del epéndimo. Cuando termina la diferenciación de los neuroblastos, las células germinativas que quedan se transforman en glioblastos y células ependimales. Los glioblastos emigran, inmediatamente, hacia afuera y, a diferencia de los neuroblastos, conservan la capacidad de sintetizar ADN, por lo que pueden volver a dividirse. El origen de los astrocitos y oligodendroctos es a expensas de los glioblastos. (13)

DIFERENCIACION HISTOLOGICA Y ULTRAESTRUCTURAL DE LAS CELULAS DEL TEJIDO NERVIOSO.

Diferenciación de las Neuronas:

Las neuronas se forman a expensas de los neuroblastos, o sea de las células que pierden la capacidad de dividirse y se

desplazan hacia la superficie. En su fase de diferenciación describe las etapas de: neuroblasto apolar, bipolar, monopolar y multipolar y por último, la fase de modelación definitiva del neuroblasto. El neuroblasto multipolar es ya una neurona joven. (13)

Diferenciación de la Neuroglia:

Las células neuróglicas se diferencian de los glioblastos, que son las otras células que se originan en el epitelio medular primitivo. Los glioblastos se caracterizan por el núcleo pequeño y redondo y porque conservan la capacidad de sintetizar ADN, y por último, de dividirse.

Pueden diferenciarse en sentido astrocítico u oligodendrocítico:

a. Diferenciación en sentido astrocítico: Glioblasto primitivo, glioblasto secundario o espongioblasto bipolar o espongioblasto emigrado, astroblasto, astrocito joven.

b. Diferenciación en sentido oligodendrocítico: Oligodendroblasto primario, oligodendroblasto secundario, oligodendrocito.

c. Diferenciación del glioepitelio: Una vez que los astrocitos y los oligodendrocitos alcanzaron su madurez y el epitelio medular ha agotado su capacidad proliferativa, los elementos que quedan tapizando las cavidades encefalo-medulares completan su diferenciación glial y constituyen el glioepitelio ependimario. (13)

d. Diferenciación de los otros derivados del epitelio medular: El epitelio medular primitivo puede evolucionar en cuatro sentidos:

1. Hacia la formación de células gliales.
2. Hacia la formación de células nerviosas.
3. Hacia la formación de coroidocitos.
4. Hacia la formación de pineocitos.

e. Origen de la microglia: Hay dos zonas en el encéfalo donde la microglia aparece primero y en las cuales es más abundante, se les denomina fuentes de la microglia. Estas fuentes son tres:

1. El punto en la invaginación de la piamadre donde forma la tela coroidea del tercer ventrículo.
2. Las vecindades de la tela coroidea del cuarto ventrículo.
3. Una zona de los pedúnculos cerebrales vecina al locus Coeruleus.

La microglia se genera a partir de las células de la piamadre. Los microgliocitos jóvenes entran en la sustancia nerviosa y en su evolución pasan por varias formas, que se denominan: tuberosa, ameboide y ramificada; esta última similar a la adulta. La microglia se encuentra, primero, en las partes de sustancia blanca, para llegar después a la sustancia gris, donde se hace ramificada. (13)

Diferenciación Ultraestructural:

En estas primeras etapas, las neuronas se hallan muy próximas y se establece un íntimo contacto entre la membrana plasmática de la célula nerviosa y la basal de los capilares, que es delgada, de unos 300 Å. Con posterioridad, en el cuarto mes en la especie humana, la membrana basal de los capilares es más gruesa y entre ella y la neurona se interponen pequeñas prolongaciones, la mayor parte de las cuales corresponde a dentritas. Solo una escasa proporción presenta los caracteres de las prolongaciones gliales.

La complicación de las estructuras interneuronales se realiza después del nacimiento, cuando se observan finas dentritas, pequeñas células gliales y axones. La conexión de las glias con los vasos se establece en forma bastante tardía. (13)

DERIVADOS DE LOS ESBOZOS PRIMARIOS

Derivados del Telencéfalo:

A partir de éste se originan la corteza cerebral en toda su extensión y el cuerpo estriado. La cavidad del telencéfalo origina los ventrículos laterales. La lámina terminal contribuye a la formación del tercer ventrículo. (13)

Derivados del Diencéfalo:

De esta vesícula se desarrollan el tálamo óptico, las formaciones hipotalámicas, la vesícula óptica, la hipófisis posterior, las estructuras epitalámicas (epífisis y habénu-las). Su cavidad constituye el tercer ventrículo en la zona situada por detrás de los agujeros de Monro. (13)

Derivados del Mesencéfalo:

Son los pedúnculos cerebrales y la lámina cuadrigeminal con los tubérculos cuadrigéminos. La cavidad forma el acueducto de Silvio. (13)

Derivados del Metencéfalo:

Son, fundamentalmente, la protuberancia en la parte ventral y el cerebelo en la dorsal. La cavidad constituye la mitad superior ocefálica del cuarto ventrículo. (13)

Derivados del Mielencéfalo:

El mielencéfalo origina el bulbo: su cavidad, en la parte caudal el epéndimo bulbar, y, en la cefálica, la porción posterior del cuarto ventrículo. (13)

DERIVADOS DE LA CRESTA NEURAL

Los ganglios raquídeos, los ganglios simpáticos, elemen-

tos menígeos, dentina, cartílagos y mesénquima de la cabeza, células pigmentarias, etc. (13)

Derivados Nerviosos:

Los ganglios raquídeos y sus homólogos de los pares craneales se originan a expensas de las células de la cresta neural. La cresta neural contribuye a formar los ganglios simpáticos.

Derivados Mesenquimatosos:

Las células que emigran al mesénquima se confunden con las propias de este tejido, del cual adquieren sus propiedades morfológicas y evolutivas. A las células mesenquimatosas de este tipo, que por derivar de la cresta neural son de origen ectodérmico, se les denominan en conjunto, MESECTODERMO O ECTOMESENQUIMA. Como forman parte del mesénquima, estas células crestales generan derivados mesenquimatosos, entre ellos:

1. El esqueleto del condrocráneo y el braquial, en el amблиostoma.
2. Las meninges. La paquimeninge se genera, principalmente, a partir del endomesénquima, pero la leptomeninge es, de modo predominante, ectomesénquima.
3. Huesos de osificación conjuntiva, como el vómer, el palatino y la apófisis pterigoides.
4. La pulpa dentaria y la dentina, que se forman a expensas de células diferenciadas de la pulpa dentaria, también de puro origen crestal.
5. Parte de la dermis de la piel. (13)

Células Pigmentarias:

Las células pigmentarias de todos los vertebrados se

originan en la cresta neural. Estas emigran a través del cuerpo en forma de células incoloras y el pigmento se produce por interacción con otras células. (13)

DERIVADOS DE LAS PLACODAS

Las placodas están en íntima relación con el desarrollo de los sentidos. También contribuyen con la cresta neural para formar algunos ganglios de los pares craneales, y, por lo tanto, en la formación del sistema nervioso periférico. (13)

FACTORES QUE ACTUAN EN LA DIFERENCIACION DEL SISTEMA NERVIOSO

El desarrollo del sistema nervioso está determinado por la interacción de factores intrínsecos o genéticos y factores extrínsecos o ambientales. Desde la fecundación, al unirse los gametos masculino y femenino queda determinada, en gran parte, la suerte del nuevo ser, estableciéndose caracteres somáticos y psíquicos específicos, que corresponden a la especie humana, a una raza determinada y a ciertos individuos, los antepasados. Genes y ambiente están presentes, desde la fecundación a la muerte del individuo, pero la expresión de su acción es diferente, según la etapa de desarrollo que se considere. (13)

ALTERACIONES DEL DESARROLLO

En este sentido, consideramos tres períodos que son los que se tienen en cuenta habitualmente, cuando se quiere determinar las causas de malformaciones o lesiones neurológicas prenatales.

El primero, se extiende desde la fecundación a la implantación y comprende, por lo tanto, la segmentación, con formación del blastocisto; el segundo es aquel en el cual se orga-

niza el embrión y se constituyen los diferentes órganos y sistemas, y corresponde al período embrionario; y el tercero es aquel en el cual los órganos ya formados adquieren, paulatinamente, su madurez morfológica y funcional.

En el primer período, la vida del embrión depende de su dotación genética y del ambiente en que vive. En esta primera etapa, la intensidad de la segmentación depende de los genes maternos, ya que los aportados por el padre necesitan cierto tiempo para influir metabólicamente. Por lo tanto, el desarrollo precoz depende del genotipo materno. El ambiente representado por la trompa uterina, el útero y, finalmente, el propio endometrio. Parece más importante el factor genético que el ambiental.

Durante el segundo período, siguen actuando varios factores, pero el embrión es muy sensible a los cambios del ambiente, que pueden producir alteraciones en el desarrollo normal o sea malformaciones.

En el tercer período, en el cual los órganos han experimentado los principales pasos de su morfogénesis y la placenta está bien constituida, el aporte de nutrientes, de oxígeno y de hormonas depende, en gran parte, de la placenta y de la salud de la madre, que permite que la sangre tenga la composición normal.

La alteración de uno o de otro de los factores, provoca alteración en el desarrollo, es decir, malformaciones. Las malformaciones se producen cuando se altera alguno de los factores, fundamentalmente en el segundo de los períodos que hemos mencionado, pues es en él que se producen los hechos más importantes de la morfogénesis de los órganos del sistema nervioso. Por eso, se le denomina período de la determinación teratogénica.

Las malformaciones pueden relacionarse a alteraciones en el proceso de inducción, en el cierre del tubo neural, en la morfogénesis precoz, en la tardía o en la diferenciación histológica y funcional. Las fundamentales son las tres primeras. (13)

1. MALFORMACIONES POR ALTERACIONES EN EL PROCESO DE INDUCCION

Pueden originarse porque el inductor no actúe, o lo haga en exceso, o porque los tejidos reaccionen excesivamente o no reaccionen frente al inductor. Tendremos entonces:

- Ausencia de estímulo inicial o de respuesta. Es el caso de las agenesias.
- Estímulo inicial deficiente o respuesta parcial o incompleta. Es el caso de la esquizocefalia y la microcefalia.
- Estímulo o respuesta excesiva. Entre ellas están los encefaloceles, los crecimientos localizados como la malformación de Arnold-Chiari, la duplicación de estructuras (diplomielia), etc. (13)

2. MALFORMACIONES POR ALTERACIONES EN EL CIERRE DEL TUBO NEURAL

Estas malformaciones pueden agruparse bajo el nombre de disrafias. Ellas se pueden originar:

- Por ausencia de cierre del tubo neural: Si hay falta de cierre del neuroporo anterior, se origina la anencefalia; si no se cierra el neuroporo posterior, mielodisplasias (amelia o mielosquisis).
- Por cierre excesivo del tubo neural: Es lo que sucede en la estenosis del acueducto de Silvio.
- Por cierre incompleto del tubo neural: Persiste una cavidad mayor, como en la siringomielia y siringobulbia.
- Por cierre anormal del tubo neural: Esto hace que queden incluidos tejidos que originan los tumores de inclusión. (13)

3. MALFORMACIONES POR ALTERACIONES EN LA MORFOGENESIS TARDIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se refieren a la diferenciación o migración de las células

las que constituyen la corteza cerebral o la cerebelosa, a la formación de las comisuras u otras estructuras de diferenciación tardía. (13)

4. MALFORMACIONES POR DEFECTOS DE DIFERENCIACION

Puede haber ausencia de diferenciación, diferenciación anormal de tejidos, o bien una falta de los procesos degenerativos normales, como el que origina el agujero de Magendie o los de Luschka.

Pueden considerarse las anormalidades de la actividad funcional. Estas son las malformaciones primarias del sistema nervioso, pero pueden producirse, también, malformaciones secundarias a otras malformaciones, a las que se les denomina, justamente, MALFORMACIONES SECUNDARIAS. (Ej: las que pueden deberse a alteraciones en la secreción del LCR, motivadas por malformaciones óseas o vasculares). (13)

Resumiendo, hacia el final de la cuarta semana, el sistema nervioso central es una estructura tubular cerrada, separada del ectodermo suprayacente. Sin embargo, en ocasiones no se cierra el tubo neural, por inducción defectuosa de la notocorda subyacente, o por la acción de factores teratógenos ambientales sobre las células neuroepiteliales. En estas circunstancias, el tejido nervioso queda expuesto en la superficie, el defecto puede alcanzar toda la longitud del tubo neural o circunscribirse a una zona pequeña (raquisquisis parcial o completa). (12)

Un defecto del cierre del neuroporo anterior produce anencefalia y encefalocele; si ello ocurre con el posterior se producirá espina bifida y mielomeningocele. (8)

TIPOS DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL

Espina bifida, Meningocele, Mielomeningocele y Malformación de Arnold-Chiari.

Se advierte la espina bífida como la falta de fusión de las porciones dorsales de las vértebras. Puede presentarse en la región lumbo-sacra, por lo regular, cubierta de piel y no se advierte en la superficie, excepto porque a veces hay un pequeño penacho de pelos sobre la zona anómala (ESPINA BÍFIDA OCULTA). (7, 9, 12, 18)

Cuando el defecto abarca más de dos vértebras, las meninges raquídeas sobresalen por el orificio y en la superficie se advierte un saco cubierto de piel (MENINGOCELE). En ocasiones el saco es muy voluminoso y posee no solo las meninges sino también la médula espinal y nervios raquídeos. Esta anomalía se llama MIELOMENINGOCELE y suele estar cubierta por una membrana delgada que se desgarra fácilmente y suele haber síntomas neurológicos. (7, 10, 12, 17)

Otra clase de espina bífida resulta de que no cierra el surco neural y el tejido nervioso está ampliamente expuesto a la superficie, (MIELOCELE O RAQUISQUISIS). Dado que hay obstrucción del agujero occipital por el bulbo raquídeo o el cerebelo, el mielomeningocele a menudo coexiste con hidrocefalia. La suma de estas anomalías se llama: Malformación de Arnold-Chiari. (10)

Anencefalia.

Se caracteriza por la falta de fusión de las partes de la porción cefálica del tubo neural. La bóveda craneal falta así como los hemisferios cerebrales; los ojos sobresalen, falta el cuello y las superficies de la cara y el tórax formando un plano continuo. La incidencia de esta anomalía es de (1:1,000). Es más frecuente en la raza blanca que en la negra. La madre que ha tenido un niño anencefálico, el riesgo de recurrencia de alguno de los defectos del tubo neural es del 10% para cada embarazo subsiguiente. El 70% de los fetos anencéfalos son del sexo femenino. En esta clase de anomalía, en la mayor parte de los casos no hay tejido y

aparece solo una masa compuesta de unas pocas células gliales distribuidas entre los vasos mayores. (7, 10, 12, 16)

Encefalocele.

Consiste en una hernia del cerebro y de las meninges a través de un defecto del cráneo, dando lugar a una estructura sacciforme. Cuando el defecto contiene únicamente meninges, se denomina MENINGOCELE CRANEAL.

Alrededor del 75% de los encefaloceles se localizan en el área occipital; los restantes son parietales, frontales y nasofaringeos. (7, 10, 12, 17)

Quiste Neuroentérico.

Es una lesión rara que se produce al incorporarse tejido endodérmico al desarrollo del tejido nervioso del embrión. Formándose quistes y tractos recubiertos de epitelio, que hacen proyección en el canal espinal. Sus localizaciones más frecuentes son la torácica y la cervical baja. La alteración neurológica se da por compresión medular por parte del quiste. (9)

ETIOLOGIA

No se conoce la etiología de los defectos aislados del tubo neural. En una proporción pequeña de los casos, especialmente los que tienen malformaciones acompañantes, quizás pueda definirse como un mecanismo o una causa genética específica. (11)

Según Holmes y et al, se describe el cuadro sobre la heterogeneidad etiológica de los defectos del tubo neural:

1. Herencia Multifactorial: Anencefalia, mielomeningocele, meningocele y encefalocele.
2. Genes Unicos Mutantes:
 - a. Síndrome de Meckel: autosómicos recesivos (el fenoti-

- po incluye encefalocele occipital y rara vez anencefalia).
- Síndrome de Roberts: autosómico recesivo (el fenotipo incluye encefalocele anterior).
 - Síndrome del rostro con hendidura media: posiblemente autosómico dominante (el fenotipo incluye encefalocele anterior).
 - Síndrome de meningocele sacro anterior y estenosis anal: dominante, autosómico o ligado al sexo (a X).
3. Anomalías Cromosómicas:
- Trisomís 13
 - Trisomís 18
 - Triploidía
 - Otras anomalías como translocación desbalanceada y cromosoma anular.
4. Probablemente Hereditarios: (Sin estar establecido el modo de transmisión)
- Síndrome de encefalocele occipital, miopía y displasia retiniana.
 - Encefalocele anterior.
5. Teratógenos:
- Aminopterina y ametopterina (el fenotipo incluye anencefalia y encefalocele).
 - Talidomida (el fenotipo incluye rara vez anencefalia y mielomeningocele).
6. Fenotipos Específicos: (Sin causa conocida)
- Síndromes de defectos craneo-faciales o de las extremidades secundario a bandas tisulares aberrantes (el fenotipo incluye encefaloceles múltiples).
 - Extrofia de la cloaca (el fenotipo incluye mielocistocеле).
 - Teratoma sacro-coccígeo (los fenotipos incluyen mielomeningocele). (11)

La mayor parte de los defectos aislados del tubo neural

parecen tener origen multifactorial. Esto implica predisposición genética por diversos genes y alteraciones ambientales o agentes desconocidos que, en conjunto, producen un error en la morfogénesis del sistema nervioso central.

Agentes ambientales tales como: alteraciones maternas intrínsecas, y además, componentes dietéticos. (11)

METODOS DE DIAGNOSTICO PRENATAL DE LAS ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL

1. Amniocentesis:

- Medición de alfa-feto proteína en el líquido amniótico.
- Medición de acetilcolinesterasa en el líquido amniótico.
- Identificación de células gliales rápidamente adherentes en el líquido amniótico.

2. Ultrasonograma

3. Amniografía

4. Fetoscopia

5. Rayos X (11)

DIAGNOSTICO PRENATAL DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL MEDIANTE LA DETECCION DE CELULAS GLIALES EN EL LIQUIDO AMNIOTICO

Las células del líquido amniótico de fetos con defectos abiertos del tubo neural, tienen varias características anormales y de gran importancia diagnóstica. El número de células por unidad de líquido amniótico es de 10 a 100 veces mayor del control normal de células.

La mayoría de células, se adhieren a un porta objetos antes de 24 horas de inoculación, en comparación a los 4 o 5 días que requieren las células de un líquido amniótico normal. Estas células rápidamente adherentes, morfológicamente parecen ser células neurales de tipo glial. Dichas células

no son más que una acumulación continua de células de tejido neural en el líquido amniótico. (2, 4, 15)

Se han observado en el líquido amniótico 7 clases de células neurales, cuando hay lesión del sistema nervioso:

- a. Células alargadas (bipolares)
- b. Células de falsos pseudópodos
- c. Células grandes con vacuolas e inclusiones
- d. Células gigantes multinucleadas e inclusiones
- e. Fibroblastos alargados
- f. Células con núcleo denso y citoplasma enlistado
- g. Células con núcleo excéntrico (1, 3, 14)

El líquido amniótico obtenido a partir del último trimestre del embarazo, en fetos con anomalías del tubo neural contiene varios tipos de células nucleadas llamadas amniocitos. Este tipo de células han sido denominadas: "Células rápidamente adherentes". (5, 6)

Las células neurales más característicamente encontradas en el líquido amniótico de embarazos con anomalías del tubo neural son las: células alargadas bipolares, células de falsos pseudópodos, células grandes con vacuolas y cuerpos de inclusión y las células gigantes multinucleadas. (1)

La detección de anomalías del tubo neural por medio de citología exfoliativa (Técnica de Papanicolaou) demostró la presencia de células gliales y grandes macrófagos. (3)

Si se lleva a cabo la identificación de la morfología y el porcentaje de células rápidamente adherentes en el líquido amniótico y se distribuyen dichas células en una laminilla, en plazo de 24 horas, se encuentran un número variable de células rápidamente adherentes que tienen las propiedades de macrófagos. La acumulación de estas células en el líquido amniótico de embarazos afectados por defectos del tubo neural, condujo al desarrollo de métodos para el análisis cuantitativo y cualitativo de este componente celular. (11)

Es probable que estas células tengan origen neural. La

cuantificación de las mismas, es una prueba útil de confirmación para el diagnóstico de los defectos del tubo neural.

Si otras personas confirman el potencial diagnóstico del análisis morfológico de las células rápidamente adherentes (células gliales), esta prueba se usará con mayor amplitud. (11)

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se llevó a cabo en 15 madres embarazadas con fetos con anomalías del tubo neural, diagnosticado por antecedente de un embarazo previo con dichas anomalías, hallazgos clínicos de examen físico o de laboratorio como Rayos X; a las cuales se les efectuó una amniocentesis y se les realizó un examen citológico del líquido amniótico por medio de la tinción de papanicolaou; frotos que fueron examinados por un médico patólogo, quién buscó la presencia de las células gliales (células rápidamente adherentes) para confirmar el diagnóstico de estas anomalías.

Este trabajo se efectuó en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios, durante el período correspondiente a 1984-1985. Dichos resultados se compararon con los que se obtuvieron del mismo análisis en 15 pacientes con embarazos normales, a las que se les efectuó una amniocentesis para determinar madurez fetal para cesárea electiva por cesárea anterior.

Posteriormente, se efectuó una correlación clínico-citológica de los recién nacidos, productos de los embarazos.

Y por último, se procedió al análisis y descripción estadística de los resultados haciendo uso del método descriptivo.

VARIABLES:

Las variables que para fines de la investigación interesaron fueron:

a. Variable Dependiente:

- #### 1. Papanicolaou de líquido amniótico.

b. Variable Independiente:

1. Madres cursando el tercer trimestre del embarazo.

2. Antecedentes de embarazos previos con anomalías del tubo neural.
3. Hallazgos clínicos de examen físico o de laboratorio (Rayos X), que nos reportén anomalías del tubo neural.

MATERIALES:

1. Recursos Humanos:

- a. Médico patólogo del Hospital General San Juan de Dios.
- b. Médico ginecobstetra del Hospital General San Juan de Dios.
- c. 15 madres con embarazos normales.
- d. 15 madres embarazadas con fetos con defectos del tubo neural.

2. Recursos Físicos:

- a. Departamento de Patología del Hospital General San Juan de Dios.
- b. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios.
- c. Historias Clínicas, principalmente antecedentes ginecobstétricos, hallazgos clínicos de examen físico y de laboratorio como Rayos X o ultrasonido.
- d. Equipo de amniocentesis.
- e. Frascos estériles.
- f. Líquido amniótico (5 cc.).
- g. Centrífuga.
- h. Equipo para tinción de papanicolaou.
- i. Laminillas y cubre-objetos.
- j. Microscopio.
- k. Boletas de recolección de datos.

RESULTADOS

2. Antecedentes de anomalies del desarrollo del tubo neural.
 3. Hallazgos clínicos (en especial el síndrome de spina bifida (figura XI, que es una forma anómala de la columna vertebral).

CUADRO No. 1

Detección de células gliales en el líquido amniótico de 30 pacientes durante el 3^o trimestre del embarazo. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios.
 1984-1985

Papanicolaou de líquido amniótico.	Embarazos normales	Embarazos con riesgo de anomalías del tubo neural.
POSITIVA	1	6
NEGATIVA	15	8

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

SENSIBILIDAD DE LA PRUEBA: 100%

ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA: 96%

VALOR PREDICTIVO: 86% para los casos falsos positivos.

CUADRO No. 2

Correlación del examen citológico del líquido amniótico de 30 pacientes durante el 3^o trimestre del embarazo y el recién nacido producto del nacimiento. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios. 1984-1985.

Tipo de Embarazo	No.	Papanicolaou de Líquido Amniótico		Recién Nacido		
		+	-	Nl.	A	T N
Embarazos normales	15	0	15	15	0	
Embarazos con riesgo de ATN	9	1	8	9	0	
Embarazos con Dx establecido de ATN por Rayos X	6	6	0	0	6	

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Nl.: Normal

ATN: Anomalía del tubo neural

ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Según los resultados obtenidos en la presente investigación, se logró comprobar que el papanicolaou de líquido amniótico es una prueba bastante eficaz para el diagnóstico prenatal de las anomalías del tubo neural, ya que es un 100% sensible (ptes. enfermos con prueba positiva) para la detección de las células gliales (células rápidamente adherentes) en fetos afectados con dichas anomalías.

Ahora, la especificidad (ptes. no enfermos con prueba neg.) total de personas sin enfermedad

de la prueba es del 96%, probablemente debido a que hubo un caso falso positivo; caso en el cual se sospechaba un feto con anomalía del tubo neural o con una anomalía del tubo digestivo, correlacionándose un papanicolaou positivo con un recién nacido con una atresia esofágica. (Cuadro No. 1)

Así mismo, se estableció un valor predictivo para los casos falsos positivos del 86% ($\frac{a}{a+b} = \frac{1}{1+6} = 14\%$), ya que para

los casos falsos negativos no se estableció debido a que durante el estudio no se presentaron.

En el Cuadro No. 2, podemos relacionar la condición física del recién nacido con el resultado positivo o negativo del examen citológico del líquido amniótico. En esta correlación se evidencia más claramente el caso falso positivo, lo que representa el 3.3% de error diagnóstico sobre el total de casos estudiados.

En base a estos resultados, podemos darnos cuenta que esta prueba para la detección prenatal de los defectos abiertos del tubo neural es de gran potencial diagnóstico, ya que las células del líquido amniótico de fetos afectados con dichas anomalías son en su mayoría células gliales.

Dando a conocer así la importancia que tiene el análisis

cuantitativo y cualitativo del componente celular del líquido amniótico, en esta clase de anomalías fetales.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se pudo concluir que el examen citológico del líquido amniótico, es una prueba útil de confirmación para el diagnóstico de las anomalías del tubo neural. Ya que se pudo observar que la sensibilidad de la prueba para identificar a los fetos realmente afectados por este tipo de anomalías fue del 100%.

Sin embargo, la especificidad de la prueba para detectar los fetos realmente sanos fue del 96%, lo que nos evidencia que el riesgo de tener un número de falsos positivos es mayor; probablemente debido a error de diagnóstico en la identificación de las células gliales. Este caso falso positivo representó el 3.3% del total de casos estudiados (30 casos).

Se recomienda tener en cuenta que lo más importante es poder confirmar el potencial diagnóstico de la prueba (papanicolaou de líquido amniótico), aumentando su utilización para la adquisición de una mayor experiencia en la detección de las células gliales, y de este modo, poder implementar su uso durante el período prenatal del embarazo y así la misma, pudiendo coadyuvar en el diagnóstico de estas anomalías conjuntamente con el ultrasonido, en beneficio de todas las madres embarazadas con riesgo elevado de tener fetos con anomalías del tubo neural; pudiendo ofrecerles a estas pacientes una mejor atención médica.

RESUMEN

El presente estudio fue realizado en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios, en donde se trabajó una muestra de 30 pacientes (15 pacientes con riesgo de embarazo patológico por antecedente previo de embarazos con anomalías del tubo neural, hallazgos clínicos de examen físico o de laboratorio como Rayos X o Ultrasonido y 15 pacientes con embarazos normales para grupo control), durante el período correspondiente a 1984-1985.

A cada una de las pacientes se les realizó una amniocentesis durante el tercer trimestre del embarazo, se hizo un examen citológico del líquido amniótico obtenido (técnica de papanicolaou) para la identificación de las células gliales (células rápidamente adherentes). Posteriormente, se realizó una correlación clínico-citológica de los recién nacidos producto de los embarazos.

En este estudio, con el uso del examen citológico del líquido amniótico se pudo comprobar la utilidad y eficacia de esta prueba como método de diagnóstico para las anomalías del tubo neural, obteniéndose una sensibilidad para la prueba del 100% y una especificidad del 96%, ya que únicamente hubo un caso falso positivo (probablemente debido a error diagnóstico) que representa el 3.3% del total de casos estudiados.

Al mismo tiempo, el valor predictivo obtenido para casos falsos positivos fue del 86%, ahora para los casos falsos negativos no se calculó el valor predictivo ya que no los hubo.

Para finalizar, se concluyó que el potencial diagnóstico de esta prueba es elevado, por lo que su utilización debe ser incrementada en nuestro medio, con el propósito de que en un futuro no muy lejano podamos ofrecerle una mejor solución médica a estas madres cuyos fetos estén afectados con las anomalías del tubo neural.

REFERENCIAS.BIBLIOGRAFICAS

1. Aula, P. et al. Glial origin of rapidly adhering amniotic fluid cells. Br Med J 1980 Nov 29; 281(6253):1456-1457
2. Boehm, F.H. Management of the unanticipated neural tube defect in late pregnancy. Obstet Gynecol 1984 Mar; 63(1):78-83
3. Chapman, P.A. et al. Detection of neural tube closure defects by exfoliative cytology of amniotic fluid. Acta Cytol 1981 Jul-Aug; 25(4):367-372
4. Gosden, C. et al. Amniotic fluid cell morphology in early antenatal prediction of abortion and low birth weight. Br Med J 1978 Oct 28; 2(6146):1186-1189
5. Gosden, C. et al. Morphology of rapidly adhering amniotic fluid cells as an aid to the diagnosis of neural tube defects. Lancet 1977 Apr 30; 1(8018):919-922
6. Harrod, M.J. et al. Rapidly adhering amniotic fluid cells and prenatal diagnosis of neural tube defects. Lancet 1979 Jul 14; 2(8133):99
7. Hellman, L.M. y J.A. Pritchard. Lesiones y malformaciones del feto y del recién nacido. En su: Williams obstetricia. 2a. ed. México, Salvat, 1983. 957p.(pp.815-817)
8. Langman, J. Sistema nervioso central. En su: Embriología médica. 3a. ed. México, Interamericana, 1976. 384p. (pp.290-293)
9. Langman, J. Médula espinal. En su: Embriología médica. 3a. ed. México, Interamericana, 1976. 384p.(pp.302-304)
10. Langman, J. Encéfalo. En su: Embriología médica. 3a. ed. México, Interamericana, 1976. 384p.(pp.323-325)
11. Mennuti, M.T. The antenatal diagnosis of neural tube defects. Clin Perinatol 1980 Sep; 7(2):227-242
12. Nelson, W.E. et al. Enfermedades del sistema nervioso. En su: Tratado de pediatría. 7a. ed. México, Salvat, 1979. t.2(pp.1474-1478)
13. Rebollo, M.A. et al. Desarrollo del sistema nervioso. En su: Neuroanatomía. 7a. ed. México, 1979. 406p.(pp.73-102)
14. Sarkar, S. et al. Neural origin of cells in amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 1980 Jan 1; 136(1):67-72

15. Stetten, G. et al. Unusual and rapid amniotic fluid cells growth. Am J Obstet Gynecol 1981 Jul 15; 140(6):719-721
16. Warkany, J. Anencephaly. In his: Congenital malformations. Chicago, Year Book Medical, 1971. 1309p.(pp.189-199)
17. Warkany, J. Cephalocele. In his: Congenital malformations. Chicago, Year Book Medical, 1971. 1309p.(pp.211-216)
18. Warkany, J. Spina bifida. In his: Congenital malformations. Chicago, Year Book Medical, 1971. 1309p.(pp.272-289)

Zo Bo

Entregado

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

A N E X O

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS:

Paciente: _____

Servicio: _____ Registro Médico No. _____

D A T O S G E N E R A L E S:

Edad: _____ Menarquia: _____ Ritmo Menstrual: _____

_____ Embarazos: _____ Partos: _____

Abortos: _____

Historia: _____

Antecedentes de Importancia: _____

Examen Físico: _____

Diagnóstico Clínico: _____

Exámenes: a. Rayos X: _____

b. U S G: _____

Papanicolaou de Líquido Amniótico: Positivo: _____

Negativo: _____

Evaluación clínica del recién nacido después del nacimiento.

Hallazgos: _____

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

FORME:

Dr.

ASESOR.

Dr. Carlos R. Barrios Alejos
MEDICO Y CIRUJANO,
Colegiado No. 5.206

Dr.

ASESOR

Dr. Carlos Antonio Mazariegos Barroso
Medico y Cirujano
Colegiado No. 3.047

SATISFECHO:

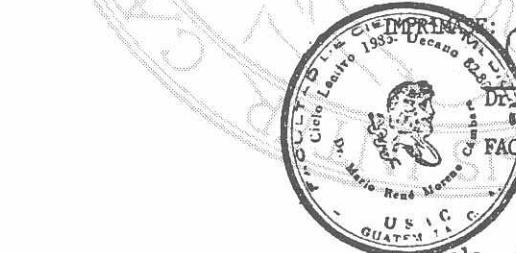
Dr.

REVISOR.

Dr. SALVADOR LOPEZ MENDIZBAL
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 2.070

OBADO:

DIRECTOR DEL CICS



Dr. Mario René Moreno Cambray
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U.S.A.C.

Agosto

de 1985.-

conceptos expresados en este trabajo
responsabilidad únicamente del Autor.
(artículo de Tesis, Artículo 44).