

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL
TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS
CLINICAS EN RECIEN NACIDOS**

**"Estudio retrospectivo en hijos de madres con antecedente del
problema, tratadas periconcepcionalmente con ácido fólico.
Departamento de Pediatría, Hospital General San Juan de Dios
durante el período de 1991 a 1996.**

MARCO ANTONIO CABRERA BARAHONA

MEDICO Y CIRUJANO

INDICE

	No. página
I. INTRODUCCION.....	1
II. DEFINICION DEL PROBLEMA.....	2
III. JUSTIFICACION.....	3 - 4
IV. OBJETIVOS.....	5
V. REVISION BIBLIOGRAFICA.....	6 - 11
VI. METODOLOGIA.....	12 - 14
VII. PRESENTACION DE RESULTADOS.....	15 - 25
VIII. ANALISIS E INTERPRETACION	26 - 28
IX. DESCRIPCION DE CASOS CLINICOS.....	29 - 30
X. CONCLUSIONES.....	31
XI. RECOMENDACIONES.....	32
XII. RESUMEN.....	33
XIII. BIBLIOGRAFIA.....	34 - 36
XIV. ANEXOS.....	37 - 39

I. INTRODUCCION

Las anomalías del tubo neural son anomalías estructurales congénitas del cerebro, cráneo y columna vertebral. Pueden iniciarse en los 29 días de edad gestacional, cuando el tubo neural se está formando. El sistema nervioso central se desarrolla a partir de un engrosamiento dorsal que recibe el nombre de placa neural primitiva en donde el tubo neural comienza a formarse y hay un fracaso en la fusión de estos pliegues lo que da mal desarrollo del tejido óseo.

Los defectos del tubo neural tales como anencefalia, mielomeningocele y espina bífida, son defectos del nacimiento comunes y severos. Evidencias actuales indican que 0.4mg diarios de ácido fólico, uno de los componentes de la vitamina B, reducirá el número de casos de defectos del tubo neural.

Las mujeres que han tenido previamente embarazos con defectos del tubo neural, tienen riesgo de recurrir en embarazos con estos defectos. Cuando estas madres estén planeando un nuevo embarazo, deben consultar con su médico para iniciar tratamiento periconcepcional.

En el presente trabajo se estudiaron 30 madres con antecedente de hijo(s) anterior(es) con defecto del tubo neural, a quienes se dio tratamiento periconcepcional multivitamínico y ácido fólico, dos meses previo al embarazo y durante el curso del mismo. Se estudiaron los hijos de estas madres después del tratamiento periconcepcional ya descrito, encontrándose 87.5% de los recién con características clínicas normales y 12.5% con anomalías congénitas, de los cuales 2 recién nacidos presentaron anomalía del tubo neural y 2 presentaron anomalía diferente al defecto del tubo neural.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

En Guatemala se registran cerca de 5000 casos anuales de nacimientos de niños con anomalías del tubo neural, y un sin fin de casos los cuales no se reportan o que debido al subregistro no se elabora una estadística verdadera y por esto no tiene un impacto en el ámbito social, además existe un porcentaje elevado en el cual el producto del embarazo no llega a su etapa final debido a estas anomalías las cuales no son reportadas por el personal médico, ni por trabajadores del área de salud. (5)

La influencia que la genética y el medio ambiente tienen con respecto a las anomalías del tubo neural está en constante investigación. Actualmente se piensa que el cierre del tubo neural ocurre en 5 sitios por separado, y que cada sitio posiblemente esté controlado por genes separados. (28)

Desde hace mucho tiempo se sabe que las anomalías del tubo neural, ocurren en solo ciertas familias y que en los padres quienes con anterioridad han tenido un niño con esta anomalía, los riesgos aumentan de tener otro niño con este mismo defecto en embarazos subsecuentes.

Estudios multicéntricos han comprobado que consumiendo Acido Fólico antes de la concepción y durante los primeros meses de embarazo se puede reducir el número de defectos del tubo neural. (6,7,10,24,27,34,35,37). En países desarrollados se han implementado medidas de fortificación de alimentos con Acido Fólico para disminuir el número de nacimientos con anomalías del tubo neural (5,6) así como la recomendación de tomar multivitamínicos con Acido Fólico a toda mujer que planifique un embarazo y aquellas que han tenido antecedentes previos (5,6)

En nuestro país es necesario tomar este tipo de medidas para poder disminuir los defectos del tubo neural en la mayoría de la población.

En este estudio se describirán las características clínicas y se indicará la recurrencia de las anomalías del tubo neural en recién nacidos hijos de madres tratadas periconcepcionalmente con ácido fólico y multivitaminas.

III. JUSTIFICACION

La incidencia de la anomalía del tubo neural es alta en poblaciones de bajo estatus económico, y en ciertos meses del año debido a que las mujeres tienen pobres dietas, y su ingesta de alimentos frescos ricos en folatos es nula o escasa.

Existen otros factores, además de los nutricionales en el desarrollo de estas anomalías, como son los factores genéticos y étnicos, como se observa en las altas tasas de estas anomalías en irlandeses, húngaros, latinos y en ciertas familias que se repite consistentemente, sin seguir un patrón hereditario mendeliano.

El 90% a 95% de los niños con anomalías del tubo neural provienen de madres que no tienen otros hijos afectados ni otros familiares con el defecto y el 60% son primigestas.

En 1991 investigadores británicos encontraron que las mujeres *con antecedentes previos* de defectos del tubo neural pueden reducir en 72% los riesgos de recurrencia en otro hijo si ellas ingieren altas dosis de ácido fólico.

Estudios posteriores han reportado que mujeres *sin antecedentes previos* de hijos con defectos del tubo neural pueden reducir los riesgos de tener hijos con estos defectos en 75% si ellas ingieren un suplemento dietético que contenga idealmente entre 0.4mg - 0.8mg de ácido fólico diario. Mientras más ácido fólico una madre ingiera tendrá menos riesgo de tener un hijo con estas anomalías.

Ya existe un consenso entre los investigadores y científicos, en que el ácido fólico per se, reduce los riesgos de los defectos del tubo neural en incidencia y recurrencia y está por evaluarse los efectos que tendrá en la población general al añadirlo a la harina y granos.

En Guatemala el Hospital General San Juan de Dios, desde hace varios años ha establecido el tratamiento periconcepcional con multivitaminas y ácido fólico a todas las parejas con antecedentes de uno o más hijos con defectos del tubo neural que son referidas a la clínica de genética de las consultas externas pediatría y obstetricia con el fin de disminuir los riesgos de recurrencia en los próximos embarazos.

Estas anomalías ocurren durante los primeros 28 días de gestación, cuando el tubo neural inicia su formación, por esta razón el tratamiento consiste en ingerir diariamente multivitamínicos con ácido fólico en concentraciones de 0.5mg dos meses antes de la fecha de la última regla y durante todos los meses de gestación.

Por desconocer cual ha sido el efecto de la intervención en la población tratada es necesario realizar un estudio de seguimiento a los recién nacidos y sus madres que han tenido este tipo de tratamiento periconcepcional, con el propósito de conocer si han existido recurrencias de defectos del tubo neural, u otras anomalías genéticas y evaluar las características clínicas de estos.

IV. OBJETIVOS

Describir la recurrencia de anomalías del tubo neural y sus manifestaciones clínicas en hijos de madres con tratamiento periconcepcional con ácido fólico.

Describir las manifestaciones clínicas de los recién nacidos con otras anomalías sin defectos del tubo neural, hijos de madres con tratamiento periconcepcional con ácido fólico.

Comparar la recurrencia y características clínicas de las anomalías ocurridas en embarazos previos al tratamiento con ácido fólico.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

V.1 FORMACION DEL TUBO NEURAL

Al ocuparnos de la diferenciación de la región cefálica, se hace mención de una zona engrosada del ectodermo llamada la placa neural. El primer paso en la formación del sistema nervioso central a partir de esta masa primordial de células, es su transformación de una placa superficial en una estructura tubular que se halla situada debajo del resto del ectodermo. Como ocurre con muchos fenómenos embriológicos iniciales, esto se produce por un proceso que puede ser denominado muy adecuadamente plegamiento. Debido al crecimiento diferente, la placa neural se deprime en la parte central elevándose lateralmente, formando así el surco neural.

La continuación de este mismo proceso pronto cierra el surco, convirtiéndolo en un tubo. Al encontrarse los bordes de la placa neural, se produce una doble fusión, uniéndose las partes de los dos pliegues pertenecientes a la placa neural, y se unen también los segmentos laterales del ectodermo no modificado. Así, en el mismo proceso, la placa neural originaria se convierte en la pared del tubo neural y el ectodermo superficial se separan algo entre sí, no dejando vestigio de su anterior continuidad. (1,8,22)

V.1.1 CRESTA NEURAL: hay células situadas cerca de los ápices de los pliegues neurales que no intervienen en la fusión del ectodermo superficial ni en la de la placa neural. Estas células forman un par de agrupaciones longitudinales que se extienden a ambos lados de la línea media, en los ángulos formados entre el ectodermo superficial y el tubo neural. Por la fusión que cierra el tubo neural, estas dos masas celulares confluyen durante algún tiempo en la línea media. Debido a que este conjunto de células procede de esbozos apareados, y pronto vuelven a separarse diferenciándose el componente derecho y el izquierdo, deben considerarse como una estructura apareada, aunque a causa de su temporal posición media dorsal con respecto al tubo neural se lo ha denominado cresta neural. (1,22)

V.1.2 VESICULAS CEREBRALES PRIMARIAS: cuando se forma el tubo neural a partir de la placa neural, la parte anterior del tubo es de diámetro mayor, correspondiendo a la mayor dimensión de la placa en la futura región cerebral. La porción más delgada del tubo neural, situada caudalmente con respecto a la región cerebral agrandada, está destinada a convertirse en la médula espinal.

Casi desde el momento en que aparece por primera vez, el cerebro muestra ciertas características de diferenciación regional. En los embriones humanos de cuatro semanas pueden distinguirse tres regiones para una mayor conveniencia en la descripción. Estas tres regiones son las llamadas cerebro anterior, cerebro medio y cerebro posterior. El cerebro anterior es la más ancha de las tres, debido a la presencia de las vesículas ópticas que aparecen como excrescencias de sus paredes laterales. En la porción delantera extrema del cerebro anterior, el cierre total de los pliegues neurales demora algo, y queda allí durante algún tiempo una abertura conocida por el nombre de neuróporo anterior.

El cerebro medio está delimitado del cerebro anterior por pliegues poco profundos en las paredes del tubo neural, y algo menos claramente del cerebro posterior. En los embriones jóvenes, el mesencéfalo muestra pocas características de especialización local que presagien la formación de estructuras específicas.

Más tarde, el cerebro posterior o rombencéfalo se adelgaza gradualmente sin bruscas transiciones, hasta confundirse con la parte más delgada del tubo neural que ha de convertirse en la médula espinal. Su característica primordial en las etapas iniciales es la notoria apariencia de ensanchamiento neuromérico, índice de la constitución metamérica fundamental del cerebro. Con respecto a las homólogas precisas de tales ensanchamientos individuales en el cerebro de un embrión mamífero con neurómeras específicas de formas ancestrales, no hay en modo alguno acuerdo absoluto.

Las controversias giran alrededor de la fusión de las neurómeras en la parte anterior del cerebro. Hay por lo menos 11 ensanchamientos reconocibles en el cerebro embrionario, pero solamente los posteriores muestran claramente su individualidad. (28,27)

V.2 ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL

Un porcentaje muy amplio de las enfermedades del sistema nervioso central en la infancia provienen de malformaciones congénitas o de lesiones cerebrales.

V.2.1 ANENCEFALIA: es la malformación del cerebro que se produce cuando el neuróporo anterior sufre detención en el cierre en su porción cefálica del tubo neural, en donde la bóveda del cráneo es ausente y la exposición del cerebro es amorfa. Es la malformación que se presenta con mayor frecuencia en las anomalías del tubo neural, ocurre 2 veces más en mujeres que en hombres.

V.2.2 MALFORMACIONES CONGENITAS DE LA MEDULA: a la falta total de la médula se le denomina AMELIA, puede acompañarse sin embargo de la presencia de ganglios raquídeos. La ESPINA BIFIDA: constituye un complejo de malformaciones medulares asociados a la falta de cierre posterior de los arcos vertebrales (RAQUISQUISIS).

La dehiscencia del canal vertebral puede ser total o parcial, extendiéndose a veces al cráneo (CRANORAQUISQUISIS) la participación anormal de la médula y sus meninges varía según los casos.

En la ESPINA BIFIDA OCULTA la médula es normal, pero existe una raquisquisis, localizada en la región lumbosacra que es cubierta por la piel y señalada más por una hipertriosis. (1,21)

V.2.3 ENCEFALOCELE: es la herniación neural que se dan en el parénquima del cerebro, meninges y elementos gliales.

La simple clasificación de estos defectos incluye en el ámbito basal, intranasal y los tipos de nasofaríngeo, el más común de los tipos es el intranasal o transetmoidal, que es acompañado con ampliación ocular. A nivel frontonasal presenta una base más ancha y redonda. Aproximadamente el 60 % ocurre en la región occipital y el resto en la región parietal, frontonasal, intranasal, o nasofaríngeo. (1)

V.2.4 MENINGOCELE: tumor formado por la protrusión de las meninges a través del defecto vertebral que no logran desarrollarse por completo y se fusionan en las regiones cervical dorsolumbar o lumbosacra caracterizándose de forma quística pediculada, de tamaño variable. Este defecto se presenta más comúnmente en las vértebras L5 ó S1. Está cubierta por una membrana azulada, semi transparente que representa las meninges en donde pueden verse los vasos sanguíneos que la irrigan. El cordón espinal y las raíces de los nervios son normales. (8,12,21)

V.2.4 MIELOMENINGOCELE: es un tumor que en el ámbito superior se extiende desde la vértebra T8, en donde hay deservación bilateral del músculo abdominal y el grupo de músculos de las extremidades inferiores. En el ámbito lumbar el mielomeningocele en fusión con L4 da como resultado una contracción sostenida de los flexores de la cadera, cuádriceps y músculo tibial anterior más parálisis de los nervios gastronómicos y músculos intrínsecos del pie. La médula se desplaza en sentido caudal y resulta tracción de los nervios vagos y puede haber hemorragia o isquemia, a nivel neuronal hay disgenesia.

V.2.4 MALFORMACIONES DE ARNOLD CHIARI: este desorden es característico por elongación cerebelar y protrusión completa a través del agujero occipital dentro del canal espinal. La primera anomalía se localiza en la parte posterior del cerebro y esqueleto, son estructuras de consecuentes deformaciones mecánicas producidas por diferentes posiciones del cerebelo y tallo cerebral relativo para el agujero occipital y por arriba del canal cervical. (21)

V.2.5 SENO NEURODERMAL CONGENITO: es más común en disrafismo y espina bifida oculta, esta representa una comunicación lineal estratificada de epitelio escamoso entre piel y una porción de neuraxis; el defecto ocurre a nivel lumbosacra y región occipital. Estos 2 puntos representan, el neuróporo posterior y anterior respectivamente. (28)

V.2.6 QUISTE PILONIDA: pilonidal quiere decir "nido de pelo". Es una úlcera que radica en la línea media y región caudal del raquis o nivel donde abultan las espinas bífidas y que contiene en su interior un grupo de pelos y en ocasiones se infecta en forma de absceso. Es una formación exigua, pero molesta por asentar en un lugar de roce y fácil infección. Se duda de si es una anomalía congénita o adquirida por el roce de enquistamiento de pelos e infección.

V.3 ETIOLOGIA MULTIFACTORIAL

V.3.1 HIPERTERMIA MATERNA: análisis retrospectivos reportan procesos febriles o baños sauna durante las primeras semanas de embarazo.

V.3.2 AGENTES TOXICOS TERATOGENOS: entre los que podemos mencionar las Sulfas y Talidomida, la cual se relaciona al mielomeningocele.

V.3.3 ACIDO FOLICO Y VITAMINA B12: Smithells demostró que el suplemento vitamínico durante el tiempo de gestación ayuda al cierre del tubo neural. Se observó que los niños con anomalías del cierre del tubo neural presentaron niveles en eritrocitos de folatos bajos, lo cual sugiere que la deficiencia es principalmente de vitamina B12.

V.3.4 PAPA: Renwick, en año de 1972 postuló que las papas contaminadas con *Phytophthora infestans* se asociaban en un 95% a anomalías del tubo neural en productos de mujeres que las consumían.

V.3.5 ALCOHOLISMO CRONICO MATERNO: se ha confirmado que los catabolitos del etanol pueden atravesar la barrera placentaria pudiendo provocar defectos del tubo neural.

V.3.6 METODOS ANTICONCEPTIVOS: dentro de los métodos anticonceptivos relacionados a anomalías del tubo neural podemos mencionar:

V.3.7 RITMO: se ha observado que la prevalencia de abstinencia de relaciones sexuales en la mitad del ciclo asociado a tiempo de la concepción de niños nacidos con defectos de cierre del tubo neural era solo de 5.7% en comparación con el 9.8% en el tiempo de la concepción de los hermanos no afectados.

V.3.8 DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS: los dispositivos intrauterinos con cobre son cada día más utilizados como método anticonceptivo. Un creciente número de embarazos que pueden llegar a término se expone a niveles muy altos de Cobre en el período de la organogénesis con un gran riesgo de teratogenia.

Graham y Col. En 1980 exponen reportes de casos de fetos con anomalías del tubo neural cuyas madres utilizaban el D.I.U. A pesar de que se han realizado varios estudios investigando la posibilidad de que el cobre cause efectos teratogenos esto no se ha confirmado en su totalidad. (8)

V.4 ACIDO FOLICO COMO PREVENCION DE LAS ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL

Se ha encontrado que el problema principal en las anomalías del tubo neural, se debe a un problema en el metabolismo de la homocisteína, y a una enzima llamada sintetasa de metionina, las cuales causan la deficiencia del ácido fólico en el organismo.

El servicio de salud pública de los Estados Unidos recomendó en Septiembre de 1992, que toda mujer en edad reproductiva debe de consumir 400 microgramos de ácido fólico diario para reducir el riesgo de tener un embarazo afectado con anomalías del tubo neural. (3,4,5,6,7)

Los productores de comida de los Estados Unidos le añadirán ácido fólico al pan, harina, pastas, arroz y otros productos para disminuir el riesgo de nacimientos con anomalías del tubo neural, esto como resultado de una acción tomada por el Departamento de Salud y de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos.(10,13)

Uno de los estudios más rigurosamente controlados fue patrocinado por el Consejo Británico de Investigación Médica en 1991: este estudio mostró que altas dosis de Acido Fólico (4mgs. al día) tomados por mujeres que han tenido previamente un embarazo con anomalías del tubo neural, se reduce en un 70% el riesgo de tener subsecuentemente otro embarazo afecto. (5,6,13,16,17,24)

La información recabada hasta la fecha indica que el Acido Fólico puede evitar las anomalías del tubo neural cuando se da a dosis de 0.4 mg diarios solo o combinado con multivitaminas.

VI.1 METODOLOGIA

VI.1.1 TIPO DE ESTUDIO:

-- Retrospectivo -- Descriptivo.

VI.1.2 SUJETO DE ESTUDIO:

-- Recién Nacidos, hijos de madres con antecedente(s) de hijos con anomalías del tubo neural, que han estado bajo tratamiento periconcepcional multivitamínico y Acido Fólico en la clínica de Genética del Hospital General San Juan de Dios durante el período de 1991 a 1996.

VI.1.3 POBLACION A ESTUDIAR:

-- Todos los recién nacidos, hijos de madres con tratamiento periconcepcional multivitamínico y ácido fólico por antecedente de hijo(s) anterior(es) con anomalía del tubo neural anterior durante el período estipulado del estudio.

VI.1.4 CRITERIOS DE INCLUSION:

-- Recién Nacidos.
 -- Ambos sexos.
 -- Hijos de madres que tengan antecedentes de haber tenido hijos con anomalías del tubo neural.
 -- Tener historia clínica completa.
 -- Hijos de madres que han estado en tratamiento periconcepcional multivitamínico y Acido Fólico.

VI.1.5 CRITERIOS DE EXCLUSION:

-- Hijos de madres que han recibido tratamiento periconcepcional incompleto.
 -- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.

VI.1.6 PROCEDIMIENTO:

-- Se realizó una investigación, para la cual fue necesario diseñar una boleta de recolección de datos, que mostró la información contenida en el expediente clínico de la madre y del recién nacido. Esta fue llenada por el investigador.

VI.1.8 INSTRUMENTO DE MEDICION:

-- Boleta de recolección de datos.

VI.1.9 RECURSOS:

VI.1.9.1 MATERIALES:

-- Clínica de Genética del Hospital General San Juan de Dios
 -- Boleta de recolección de datos.
 -- Historia clínica de las madres y recién nacidos en estudio.

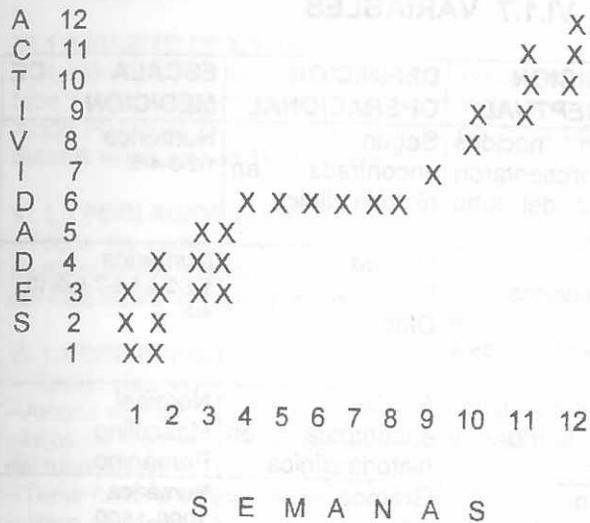
VI.1.9.2 HUMANOS:

-- Médico Genetista del departamento de pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

VI.1.7 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Recurrencia	Recién nacidos que presentaron defecto del tubo neural.	Según encontrada en historia clínica	Numérica 1-2-3-4-5.
Recién nacido	Niños comprendidos desde el nacimiento hasta 28 días	Medida En Días	Numérica . 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 etc.
Sexo	Diferencia física entre hombre y mujer	Según encontrada en historia clínica	Nominal Masculino Femenino.
Peso	Estado nutricional del recién nacido	Gramos	Numérica 1000-1500 1500-2000 2000-2500 2500-3000 3000-3500
Madre con antecedente de anomalía del tubo neural	Madres que tuvieron hijos con anomalías del tubo neural	Antecedente en historia clínica.	Nominal SÍ NO
Estado clínico del recién nacido	Estado de salud del recién nacido	Anotado en historia clínica.	Nominal
Defecto del Tubo Neural anterior.	Tipo de anomalía del tubo neural que presentó el recién nacido	Diagnóstico de la anomalía en historia clínica.	Anencefalia Meningocele Hidrocefalia, etc.
Madre en tratamiento multivitamínico con Acido Fólico.	Madres que tomaron suplemento multivitamínico periconcepcional	Según antecedente en historia clínica.	Completo Incompleto

GRAFICA DE GANTT



- Actividades:
1. Selección del tema, proyecto de Investigación.
 2. Elección del asesor y del revisor.
 3. Recopilación de material bibliográfico.
 4. Elaboración del protocolo de investigación.
 5. Aprobación del proyecto por coordinación de tesis.
 6. Realización del trabajo de campo.
 7. Tabulación de datos.
 8. Análisis y discusión de resultados.
 9. Elaboración de informe final.
 10. Revisión de informe final por el asesor y revisor.
 11. Aprobación del informe final.
 12. Examen público en defensa de tesis.

VII. PRESENTACION DE RESULTADOS

Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												X
C										X	X	
T									X	X		
I								X	X			
V						X						
D			X	X	X	X	X	X				
A			XX									
D		X	XX									
E	X	X	XX									
S	XX	X										
	XX											
TOTAL												

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

**CUADRO N.1
EDAD DE LAS MADRES**

AÑOS	NUMERO DE MADRES
15 - 20	5
21 - 25	9
26 - 30	8
31 - 35	4
36 - 40	3
41 - 45	1
TOTAL	30

FUENTE: boleta de recolección de datos

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

**CUADRO N.2
ANTECEDENTES GINECO-OBSTERICOS**

Tipo de antecedente	1	2	3	4	5	6	Total de madres
Gestas	-	6(20%)	9(30%)	6(20%)	8(26.6%)	1(3.33%)	30
Partos	11 (34.33%)	5 (16.6%)	1 (3.33%)	8 (26.6%)	5 (16.6%)	-	30
Abortos	13(43.3%)	0	1(3.33%)	1(3.33%)	1(3.33%)	-	16

Fuente: hoja de recolección de datos

**CUADRO N. 3
TOTAL DE HIJOS VIVOS Y MUERTOS**

Numero de hijos	1	2	3	4	Total de madres
Madres con hijos vivos	17 (56.6%)	4 (13.3%)	2 (6.66%)	4 (13.3%)	27 ☉
Madres con hijos muertos	11 (36.6%)	13 (43.3%)	5 (16.6%)	1 (3.33%)	30

Fuente: hoja de recolección de datos

☉ : 3 madres con antecedente de no tener hijos vivos.

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

CUADRO N.4

TIPO DE DEFECTO DEL TUBO NEURAL ANTERIOR EMBARAZOS PREVIOS

TIPO	No(N=35 anomalías)	PORCENTAJE (%)
Anencefalia	21	60.00
MMC + Hidrocefalia	11	31.42
MMC	1	2.86
Encefalocele	1	2.86
Anencefalia + MMC	1	2.86
Total	35	100

Fuente: hoja de recolección de datos

MMC: mielomeningocele.

⊙ : de 30 madres incluidas en el estudio, se estudiaron 35 recién nacidos de embarazos previos. Varias madres tuvieron mas de 1 un hijo con anomalía del tubo neural

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

CUADRO No 5

ESTADO ACTUAL DEL NIÑO CON ANOMALIA DEL TUBO NEURAL EN EMBARAZOS PREVIOS

ESTADO	No	PORCENTAJE (%)
VIVO	2	5.71
MUERTO	33	94.29
TOTAL	35	100

Fuente: hoja de recolección de datos

CUADRO N. 6

COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO ACTUAL EN MADRES CON TRATAMIENTO PERICONCEPCIONAL CON ACIDO FOLICO

COMPLICACIONES	NUMERO	PORCENTAJE (%)
NINGUNA	26	86.66
PAPILOMATOSIS	1	3.33
INFEC. TRACT. URINARIO	1	3.33
POLIHIDRAMNIOS	1	3.33
ANHIDRAMNIOS	1	3.33
TOTAL	30	100

Fuente: hoja de recolección de datos

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

CUADRO N.7.

SEXO DEL RECIEN NACIDO

SEXO	NUMERO	PORCENTAJE (%)
MASCULINO	15	46.48
FEMENINO	17	53.125
TOTAL	32	100 ☺

Fuente: hoja de recolección de datos

☺: de las 30 madres incluidas en el estudio, 2 fueron sometidas dos veces al tratamiento periconcepcional multivitamínico con ácido fólico, y se incluyó a sus recién nacidos en el estudio.

CUADRO N. 8

PESO AL NACER DEL RECIEN NACIDO

PESO EN GRAMOS	N. RECIEN NACIDOS	PORCENTAJE (%)
2000 - 2500	2	6.25
2501 - 3000	7	21.8
3001 - 3500	13	40.6
3501 - 4000	10	31.2
TOTAL.	32	100

Fuente: hoja de recolección de datos

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

CUADRO N.9

CIRCUNFERENCIA CEFALICA DEL RECIEN NACIDO

CC. CENTIMETROS	NUMERO	PORCENTAJE (%)
<27	1	3.125
28 - 30	0	0
31 - 33	1	3.125
34 - 36	28	86.5
37 - 39	1	3.125
TOTAL	31 ☺	100

Fuente: hoja de recolección de datos

☺: el recién nacido con anencefalia no se le midió circunferencia cefálica.

CUADRO N.10

EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS

EDAD GESTACIONAL	RECIEN NACIDOS	PORCENTAJES (%)
<36 semanas	1	3.125
37 - 39 semanas	13	40.625
40 - 42 semanas	18	56.21
TOTAL	32	100

Fuente: hoja de recolección de datos.

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

CUADRO N.11

ESTADO AL NACER DEL RECIEN NACIDO

ESTADO AL NACER	NUMERO	PORCENTAJE (%)
normal	28	87.5
anormal	4	12.5
TOTAL	32	100

Fuente: hoja de recolección de datos

CUADRO N.12

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL EN HIJOS DE MADRES EN TRATAMIENTO

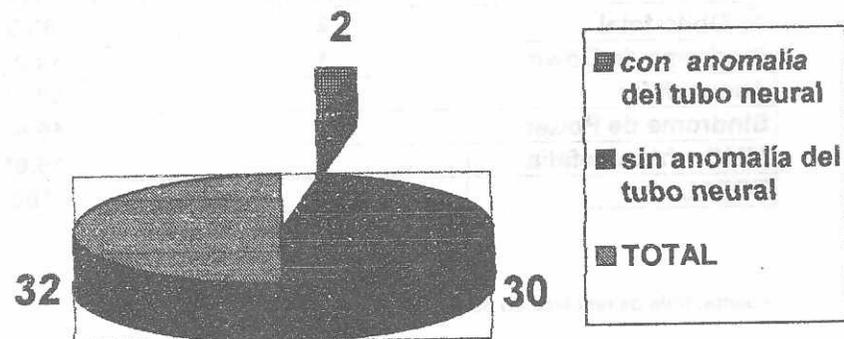
RECIEN NACIDOS	NUMERO	PORCENTAJE (%)
con anomalía del tubo neural	2	6.25
sin anomalía del tubo neural	30	93.75
TOTAL	32	100

Fuente: hoja de recolección de datos.

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

GRAFICA #1

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL EN HIJOS DE MADRES EN TRATAMIENTO



Fuente: hoja de recolección de datos.

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

CUADRO N.13

**DIAGNOSTICO CLINICO DE LOS RECIEN NACIDOS
CON MORBILIDAD AL NACER**

DIAGNOSTICO	NUMERO	PORCENTAJE (%)
☹ Obito fetal	2	33.3
Síndrome de Down	1	16.66
Anencefalia	1	16.66
Síndrome de Potter	1	16.66
MMC + hidrocefalia	1	16.66
TOTAL	6	100

Fuente: hoja de recolección de datos

☹ : los óbitos fetales que se diagnosticaron no presentaron ninguna característica clínica anormal.

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

CUADRO N.14

**COMPARACION DE LA VARIANTE CLINICA
DEL DEFECTO DEL TUBO NEURAL
OCURRIDA EN EMBARZOS PREVIOS
Y LA RECURRENCIA ACTUAL**

TIPO(S) DE ANOMALIA(S) DEL TUBO NEURAL EN EMBARAZO(S) PREVIO(S)	TIPO DE ANOMALIA DEL TUBO NEURAL EN EL ACTUAL EMBARAZO
Anencefalia	MMC + hidrocefalia
☹ Anencefalia (año de 1992) MMC + hidrocefalia (año 1993)	Anencefalia

Fuente: hoja de recolección de datos

☹ : una de las madres de los recién nacidos que recurrieron en defecto del tubo neural, tiene como antecedente 2 hijos con esta anomalía.

RECURRENCIA DE ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN RECIEN NACIDOS

CUADRO N.15

COMPARACION DE LA INCIDENCIA DE OTRAS ANOMALIAS CONGENITAS CON EL ANTECEDENTE PREVIO AL DEFECTO DEL TUBO NEURAL

HIJO ANTERIOR	HIJO ACTUAL
MMC + hidrocefalia	Síndrome de Down
MMC + hidrocefalia	Síndrome de Potter

Fuente: hoja de recolección de datos

VIII. ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

En el cuadro N.1 con respecto a la edad de las madres, ésta corresponde a la distribución normal de la población guatemalteca en edad reproductiva.

Con respecto al cuadro N.2 observamos que 50% de la población estudiada tiene antecedentes de 1 o más abortos, lo cual es de una prevalencia alta con respecto a la población normal no siendo posible determinar las causas etiológicas de éstos debido a que no se realizan estudios en el feto o embrión en el momento de la pérdida.

Al estudiar el cuadro N.3 llama la atención que todas las madres tienen 1 o más hijos muertos, no necesariamente debido a defectos del tubo neural. La información obtenida de los expedientes clínicos no permite determinar si fallecieron durante el período perinatal o post-natal.

El cuadro N.4 muestra que el 60% de los hijos con defectos del tubo neural en embarazos previos son fallos en el cierre de la cresta neural anterior (anencefalia).

En el análisis del cuadro N.5 se observa que el 95% de los niños afectos a esta patología ya han fallecido. Esto demuestra la severidad de la anomalía y lo inefectivo de los tratamientos aplicados.

En el cuadro N.6 que muestra las complicaciones durante el embarazo actual, se encontró una relación entre tres de ellas y el nacimiento anormal del recién nacido así:

1. Infección urinaria: mielomeningocele con hidrocefalia.
2. Polihidramnios : anencefalia.
3. Anhidramnios: síndrome de Potter.

Una de las complicaciones se relaciona con las etiologías multifactoriales de las anomalías del tubo neural, ya que debido a la infección del tracto urinario la madre presentó hipertermia, y además recibió tratamiento con un antibiótico antifólico (trimetoprim sulfa-metoxazole).

El cuadro N.7 que muestra el sexo de los recién nacidos, no revela ningún predominio significativo de uno de ellos.

El cuadro N.8 muestra un comportamiento normal para la población guatemalteca, pero llama la atención que los dos recién nacidos con bajo peso fueron los que presentaron los síndromes de Down y de Potter.

El cuadro N.9 también muestra un comportamiento normal para la población excepto en los extremos, ya que se encontró dos mediciones por debajo del rango normal para la edad gestacional (microcefalias) y que correspondieron a los recién nacidos con diagnósticos de síndrome de Down y uno de los óbitos fetales.

El recién nacido con 39cm de circunferencia cefálica presentó además del mielomeningocele, hidrocefalia.

Del cuadro N.10 que muestra la edad gestacional únicamente interesa el recién nacido de 36 semanas, el cual corresponde al síndrome de Potter. Es importante mencionar que en los 3 cuadros anteriores se observa que los recién nacidos que tuvieron otras anomalías distintas a los defectos del tubo neural presentaron bajo peso al nacer, además de microcefalia en el síndrome de Down, y prematuridad en síndrome de Potter.

En el cuadro N.11, de 32 recién nacidos, 4 de ellos presentaron anomalías, lo cual es de alta prevalencia para una población que tiene como antecedente por lo menos un hijo con anomalías.

En el cuadro N.12 se observa que en los recién nacidos que recurrieron en anomalías del tubo neural se determinó la probable causa de la recurrencia en una de las madres (hipertermia y tratamiento con trimetoprim sulfametoxazole), desconociéndose la causa de la otra debido a que el expediente clínico no proporciona la información necesaria (tratamiento incompleto, mala absorción del ácido fólico).

El cuadro N.13 no muestra el predominio de una morbilidad específica.

Al analizar el cuadro N.14, comparando las características clínicas anteriores con las recurrencias actuales, muestra que en uno de los casos no se repitió el mismo defecto clínico ya que tiene como antecedente previo un hijo con anencefalia y actualmente tiene un hijo con mielomeningocele e hidrocefalia, y otra paciente con 2 antecedentes previos (anencefalia en 1992 y mielomeningocele con hidrocefalia en 1993) si repitió la variante clínica con anencefalia. En la literatura no se reporta ninguna relación respecto a la recurrencia clínica de las anomalías del tubo neural.

En el cuadro N.15 que compara otras anomalías con antecedente previo de anomalías del tubo neural muestra que las dos madres presentaron previamente hijos con mielomeningocele e hidrocefalia y a sus productos actuales se les diagnosticó síndrome de Down y síndrome de Potter. Los tipos de anomalías anteriores no tienen relación etiológica con los defectos del tubo neural, pero podría indicar algún trastorno genético de la pareja que ameritaría investigación profunda.

IX. DESCRIPCION DE LOS 4 CASOS CON ANOMALIAS CONGENITAS

Caso N. 1 Madre de 24 años con antecedentes gineco-obstétricos, G:2 P:2 Ab:0 hijos muertos:2 hijos vivos:0. Anomalía del tubo neural anterior: Anencefalia. Estado actual del niño con anomalía del tubo neural: muerto. Consulta dos meses previo al embarazo, se inicia tratamiento periconcepcional multivitamínico con ácido fólico. En el primer mes de embarazo presenta hipertermia materna, consulta centro de salud donde se da tratamiento con trimetoprim sulfametoxazole por infección urinaria. Se realiza USG en el tercer trimestre de embarazo donde se encuentra mielomeningocele en el feto. Recién nacido nace a las 40 semanas de gestación, sexo femenino, peso al nacer de 3,120 gramos circunferencia cefálica 39cms. Al examen físico presentó fontanela amplia, abombada, macrocefalia, masa en región lumbar que abarca L2 a L5, recubierta por delgada piel hemangiomasosa ulcerada por donde protruye el líquido cefaloraquídeo, tono muscular y reflejos en miembros inferiores ausentes y pie equino bilateral. Se inicia tratamiento penicilina y gentamicina, se solicita USG transfontanelar, el cual se realiza 24 horas después de nacido revelando ventrículos laterales dilatados, estenosis del acueducto de Silvio, compatible con malformación de Arnold Chiari. Neonato fallece 2 días después por meningitis.

Caso N.2 madre de 20 años con antecedentes gineco-obstétricos G:3 P:3 Ab:0 hijos vivos:0 hijos muertos:3. Anomalías del tubo neural anterior: anencefalia junio 1992, mielomeningocele más hidrocefalia abril 1993. Consulta dos meses previo a embarazo, se inicia tratamiento periconcepcional multivitamínico y ácido fólico. Se realiza a los 7 meses de embarazo por aumento exagerado del útero USG revelando polihidramnios y anencefalia. Dos meses después (agosto 1994) se obtiene producto de sexo femenino, peso al nacer de 2780gramos con anomalías en cráneo compatibles con el diagnóstico de anencefalia, falleciendo 2 horas después de nacido. No se encontró antecedente prenatal de importancia que se relacione con la recurrencia de la anomalía.

Caso N.3 madre de 25 años con antecedentes gineco-obstétricos G:3 Ab:1 P:2 hijos vivos:0 hijos muertos:3 . Anomalías del tubo neural anterior: mielomeningocele más hidrocefalia. Antecedentes familiares: sobrino con defecto del tubo neural, sobrino con síndrome. de Down. Consulta dos meses previos a embarazo se inicia tratamiento periconcepcional multivitamínico con ácido fólico. Sin ninguna complicación prenatal. A las 38 semanas se obtiene producto de sexo masculino, peso al nacer de 2480 gramos circunferencia cefálica de 33cms. Al examen físico braquicefalia, fontanelas amplias, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, puente nasal plano, orejas dobladas en el hélix, micrognatia, cuello corto, línea simeana, clinodactilia del quinto dedo, separación entre el primero y segundo dedos del pie, llanto débil, hipotonía, se realiza el diagnóstico de síndrome de Down. Paciente se da egreso 2 días después y referido a las clínicas de especialidades en la consulta externa de pediatría.

Caso N.4 madre de 26 años con antecedentes gineco-obstétricos de G:3 P:3 hijos muertos:2 hijos vivos:1 Ab:0 . Anomalías del tubo neural anterior: mielomeningocele mas hidrocefalia, fallecido 1993. Dos meses previo a embarazo se inicia tratamiento periconcepcional multivitamínico con ácido fólico. A los 7 meses de embarazo, se realiza USG debido a retardo del crecimiento intrauterino, reportando ausencia completa del líquido amniótico (anhidramnios) y sospechas de anomalías fetales. A las 36 semanas se obtiene en un "parto en seco" producto del sexo femenino de peso 2,100 gramos, con nariz y orejas achatadas, piel arrugada y abundante, pie equino varo, falleciendo minutos después por fallo ventilatorio a pesar de haber sido entubado. Con probable diagnóstico de síndrome de Potter se solicita autopsia clínica el cual revela, hipoplasia pulmonar y ausencia completa de ambos riñones compatible con síndrome de Potter.

X. CONCLUSIONES

Las recurrencias de anomalías del tubo neural fueron: anencefalia y mielomeningocele que se presentaron en 2 de 30 madres sometidas a tratamiento periconcepcional multivitamínico con ácido fólico. De los 32 recién nacidos en estudio, 2 presentaron anomalías del tubo neural, en uno de ellos se comprobó el uso de un medicamento antifólico e hipotermia materna durante el primer trimestre de embarazo, probable causa de la recurrencia del defecto del tubo neural. Por lo que el presente estudio demuestra la efectividad del tratamiento.

Los 4 recién nacidos con anomalías congénitas y dos mortinatos aparentemente normales en su apariencia externa muestran una alta prevalencia de anomalías en esta población seleccionada sugiriendo que probablemente existan otros factores genéticos predisponentes y ambientales muy difíciles de detectar en este estudio.

La comparación de la recurrencia entre las características clínicas de hijos anteriores afectos con los hijos del estudio actual, no mostró relación alguna probablemente por lo pequeño de la muestra y porque las dos pacientes estudiadas tenían un riesgo de recurrencia diferente debido a sus antecedentes.

XI. RECOMENDACIONES

Debido a que en Guatemala se registran 5000 casos anuales de nacimientos de niños con defectos del tubo neural (certificados de nacimientos y mortinatos) creemos necesario la creación de un programa multidisciplinario para el manejo de las madres de alto riesgo, especialmente para la consejería genética adecuada.

Crear un programa de educación continua con el personal de salud, en los hospitales y en la Facultad de Ciencias Médicas acerca de los defectos del tubo neural, la importancia de su recurrencia, consejería genética y prevención de éstas.

Crear un plan educacional para que la mujer guatemalteca tenga conocimiento de una alimentación balanceada y principalmente la ingestión de alimentos ricos en folatos, durante toda su vida reproductiva que le ayudarán a prevenir defectos congénitos en sus hijos y evitarán las anemias nutricionales.

Es necesario que el acuerdo legislativo, donde se fortifica la harina con ácido fólico, sea puesto en práctica lo más pronto posible, para que este nutriente llegue a la población guatemalteca a fin de evitar la recurrencia y además prevenir la incidencia en parejas sin antecedentes.

XII. RESUMEN

El presente trabajo de tesis fue realizado en la clínica de genética de los departamentos de pediatría y gineco- obstetricia del Hospital General San Juan de Dios en 30 madres y 32 recién nacidos durante el periodo de 1991 a 1996, en el cual a las madres se dio tratamiento periconcepcional multivitamínico y ácido fólico para prevenir la recurrencia de anomalías del tubo neural.

Se logró establecer que de los 32 recién nacidos hijos de madres con tratamiento periconcepcional multivitamínico y ácido fólico, solo el 6.25% recurrió con anomalía del tubo neural, 87.5% no presentó ninguna anomalía y que 6.25% presentó otra anomalía no asociada a defectos del tubo neural.

Como probable causa de la anomalía del tubo neural en uno de los dos casos que recurrió, se encontró el consumo de un antibiótico antifólico e hipotermia durante el primer trimestre de embarazo. No se encontró la causa del otro de los casos excepto que tenía un riesgo mayor por presentar dos hijos previos con esta anomalía.

De los 2 recién nacidos que presentaron anomalías cromosómicas y mendelianas se estableció que la madre del paciente con síndrome de Down tiene antecedentes familiares de esta anomalía. En la madre del recién nacido que presentó síndrome de Potter no se encontró ningún antecedente especial.

Se concluye que el tratamiento periconcepcional con ácido fólico es necesario y efectivo para la prevención de la recurrencia de las anomalías del tubo neural.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Arriaza Torres, Claudia Ziomara, Evolución Clínica del Paciente con Mielomeningocele en el Área Pediátrica del Hospital Roosevelt. Tesis (médico y cirujano) USAC. 1994.
2. Bonaiti-Pellié C, Smith C: Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformations. *Am J Med Genet* 11: 374-377, 1974.
3. Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural tube defects: evidence from a case control study in Western Australia. *Med J. Aust* 1989; 150: 613-618.
4. Cabrera Valverde, Julio Rafael. Anomalías del tubo neural. Universidad de San Carlos de Guatemala. Folleto mimeografiado sin datos editoriales. Fase II, Abril 1985.
5. Cabrera Valverde, Julio Rafael. Recomendaciones para el uso de Acido Fólico, para reducir el número de casos de defectos del tubo neural. Folleto mimeografiado sin datos editoriales. Marzo 1993.
6. Centers of disease. Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects. 1983-1991 *MMWR* 1991; 40:513-516.
7. Chalmers TC, Sacks H. Vitamin supplements to prevent neural tube defects. *Lancet* 1982; 1:748.
8. Chusid. José G. Malformaciones de la Medula Espinal en Neuroanatomía Correlativa. 8ava. Edición. Editorial Manual Moderno. México. D. F. 1989. 33 pag.
9. Clarke C A, Hobson D, McKendrick O M, Rogers S C, Sheppard P M. Spina Bifida and anencephaly: miscarriage as possible cause. *Br Med J* 1975; IV: 743-746.
10. Czeizel, A. E.: Prevention of the First Occurrence of Neural Tube Defects by Periconceptional Vitamin Supplementation. *The New England Journal of Medicine*, 1992; 327: 1832-1835.
11. De Paz Hernandez, Myrna Aracely. Malformaciones Congenitales como causa de mortalidad neonatal. Tesis (médico y cirujano) USAC 1994.
12. Edmonds LD, Layde PM, Jmaes LM, Flynt JW, Erickson JD, Oakley GP Jr. Congenital malformations surveillance: two American systems. *Int J Epidemiol* 1981; 10:247-252.
13. Edwards JH. Vitamin supplementation and neural tube effects. *Lancet* 1982; 1:275-276.
14. Elwood JM, Elwood JH. *Epidemiology of anencephalus and spina bifida*. Oxford University Press, New York 1980. Pp. 149-152.
15. Embury S, Seller MJ, Adinof M, Polani PE. Neural tube defects in curly tail mice. Incidence, expression and similarity to the human condition. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1979; 206:85-94.
16. Essien FB: Maternal methionine supplementation promotes the remediation of axial defects in axd mouse neural tube defects. *Teratology* 45(2): 205-212, 1992.
17. Hall MH. Folates and the fetus. *Lancet* 1977; 1:648-649.
18. Hibbard BM, Hibbard ED, Jeffcoate TNA. Folic Acid and reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1965;44:375-440.
19. Hibbard E D, Smithells R W. Folic Acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965; 1:1254.
20. Holmes Siedle M, Lindenbaum RH, Galliard A. Vitamin supplementation and neural tube defects. *Lancet* 1982; 1:276.
21. Juárez Sánchez. Anomalías del tubo neural. Tesis (médico y cirujano)USAC. 1994.
22. Khoury MJ, Erickson JD, Oakley GP. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: Clues from Epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982; 115:538-548.
23. Laurence KM, James N, Miller MH. Doble blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. *Med J* 1981; 282:1509-1511.
24. Meirer P. Vitamins to prevent neural tube defects. *Lancet* 1982;1:859.
25. Mills JL, Mcpartin JM, kirke PN. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet* 345: 149-151, 1995.
26. Milunsky A: Prenatal detection of neural tube defects. *JAMA* 244:2731-2735, 1980.
27. Mullinane J, Cordero JF, Erikson D, Berry RJ. Periconceptional use of Multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260:
28. Pons, Pedro: Enfermedades del sistema nervioso, neurosis y medicina psicosomática, enfermedades mentales. Tratado de patología y clínicas médicas. Tomo IV. Salvat 1era edición. 1984:477-483.
29. Preparing for Pregnancy Care. A National Survey of Women's Behavior and knowledge Relating to Consumption of Folic Acid and Other Vitamins and Pre-pregnancy care. March of Dimes Birth Defects Foundation, June 1995.

30. Report 5 of the Council on Scientific Affairs (I-95). Folic Acid: Relationship to Spinal Closure Birth defects and Adult Vascular Disease. American Medical Association.
31. Risk of Occurent Neural Tube Defects . Journal of the American Medical Association 1993; 269:1257-1261.
32. Scott DE, Whalky PJ, Pritchard JA. Maternal folate deficiency and pregnancy wastage. II. Fetal malformation. *Obstet Gynecol* 1970; 36:26.
33. Saller Mj, An essay on research into the caution and prevention of spina bifida. *Z. Kinderchir* 1981;34:306-314.
34. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976;51:944-950.
35. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Saller MJ, Nevin NC. Vitamin supplementation and neural tube defects . *Lancet* 1981; 2:1425.
36. Streiff RR, Little AB. Folic Acid deficiency in pregnancy. *N Engl J Med* 1967; 276: 776-779.
37. Werler, M.M. : Periconceptional Folic Acid Exposure and Risk of occurrence Neural Tube defects. *Journal of the American Medical Association* , 1993; 269:1257-1261.
38. Windham GC, Edmonds LD. Current trends in the incidence of neural tube defects. *Pediatrics* 70: in press.
39. Yen IH, Khoury MJ, Erickson JD, : The changing epidemiology of neural tube defects, United States 1968-1989. *Am J Dis Child* 146:857-861,1992.

ANEXOS

ANEXO N.1

Proyecto de tesis: "RECURRENCIA Y HALLAZGOS CLINICOS EN RECIEN NACIDOS HIJOS DE MADRES CON TRATAMIENTO MULTIVITAMINICO CON ACIDO FOLICO POR ANTECEDENTE DE ANOMALIA DEL TUBO NEURAL. PACIENTES PEDIATRICOS".

Asesor: Dr. Julio Rafael Cabrera
Revisor: Dr. Raúl Castillo Rodas
Investigador: Br. Marco Antonio Cabrera.

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS DEL RECIEN NACIDO.

De Historia Clínica : _____.

Edad: ____ . Sexo: F . M. Peso al nacer: ____ . Circunferencia cefálica ____ cm.

Edad gestacional: _____.

EXAMEN FISICO:

Cabeza: ____ ; Ojos: ____ . Oídos ____ . Cuello: ____ . Cardio-pulmonar ____ .

Abdomen: ____ . Extremidades Superiores: ____ . Extremidades Inferiores: ____ .

Columna Vertebral: ____ . Genitales: ____ . Neurologico: Motricidad ____ .

Reflejos: ____ . Sensibilidad: ____ . Fuerza Muscular: ____ .

X: si existe anomalia, describirla detalladamente _____.

/: si es normal.

Diagnostico clínico: _____.

Complicaciones: _____.