

Defectos del tubo neural. Panorama epidemiológico en México (I de II)

Dr. Arturo Mancebo-Hernández¹, Dra. Aurora González-Rivera², Dra. Lidia Díaz-Omaña³, Dra. Maribel López-Alquicira⁴, Dra. Wendy Domínguez-Viveros⁵, Dr. Alejandro Serrano-Sierra⁶

RESUMEN

Los defectos del tubo neural (DTN) son malformaciones causadas por anomalías en el cierre del tubo neural, cuya etiología es resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. Los principales son la espina bífida, que comprende el meningocele y el mielomeningocele; la anencefalia. El Sistema de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural SVEDTN tiene como objetivo unificar criterios para su vigilancia mejorando la información en oportunidad y calidad. El impacto y trascendencia de los casos de DTN se ve en los costos que se pueden cuantificar (estancia hospitalaria, medicamentos, etc.) y los que no se pueden cuantificar (emocionales que afectan al paciente y la familia) superiores a la capacidad de respuesta de las familias y los servicios de salud vigentes; el efecto negativo en las perspectivas familiar, social y económica de los DTN. El presente análisis pretende informar la situación actual de la Vigilancia Epidemiológica de los DTN y recomendar algunas propuestas para fortalecerla y para implementar medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento de los DTN.

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

ABSTRACT

Neural tube defects (NTD) are a group of malformations resulting from abnormal closure of the neural tube owing to genetic and environmental factors interactions. The main NTD are cleft spine, which includes meningocele, myelomeningocele and anencephalia. The purpose of Epidemiologic Surveillance System of Neural Tube Defects is to unify criteria for their surveillance with timely and qualified management. Impact and importance of NTD is readily apparent in the high costs which include hospitalization, medication, etc. and in the other hand the emotional effect on patients and their families. These costs can not be met by most families nor by health services. All of this has a negative social and economic effect on the families. This review presents the current situation of the NTD surveillance. Proposals to implement preventive, diagnostic and therapeutic measures for NTD are recommended.

Key words: Neural tube defects, epidemiological surveillance, cleft spine, meningocele, myelomeningocele, anencephalia.

Se denominan defectos del tubo neural (DTN) o encefalomiелodisrafias, las malformaciones debidas a defectos del cierre del tubo neural durante la embriogénesis. Ocasionan alteraciones internas o externas de diferente grado, con

trastornos clínicos de diversa gravedad en los productos en gestación, dependiendo de la intensidad y localización del defecto¹⁻⁷. Son un grupo de patologías de etiología multifactorial, por la interacción de factores genéticos y ambientales.

- ¹ Jurisdicción Sanitaria Iztapalapa.
- ² Departamento de Medicina Comunitaria, (INP).
- ³ Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades no Transmisible (SSPDF)
- ⁴ Departamento de Archivo Clínico.
- ⁵ Servicio de Epidemiología .
- ⁶ Subdirección de Consulta Externa. Instituto Nacional de Pediatría (INP)

Correspondencia: Dr Arturo Mancebo-Hernández, Alfonso Toro, esquina Fausto Vega SN Col. Escuadrón 201, Delegación Iztapalapa. CP 09060, México D.F. E-mail: amanher_2000@yahoo.com.mx. Dra Aurora González Rivera: Insurgentes Sur 3700-C, CP 04530, México, DF; E-mail: auroragonzalez@prodigy.net.mx.

CLASIFICACIÓN

Estas malformaciones se clasifican en defectos cefálicos y defectos caudales; a su vez se subdividen en defectos abiertos y cerrados. Actualmente se clasifican de acuerdo al punto de cierre del tubo neural afectado donde fallaron los mecanismos celulares y tisulares de adhesión¹⁻³. En base a lo anterior hay: espina bífida (EB), espina bífida oculta (EBO), espina bífida quística (EBQ), esta última subdividida a su vez en meningocele (MC), mielomeningocele (MMC), anencefalia y raquisquisis⁴⁻⁷.

FACTORES DE RIESGO

En el 95% de los casos de DTN no hay antecedentes familiares, sólo factores ambientales, la mayoría de carácter multifactorial. Los factores ambientales responsables de los DTN son nivel socioeconómico bajo, multiparidad; embriopatías por teratógenos, especialmente ácido valproico. El uso de analgésicos o de antipiréticos durante el embarazo, principalmente el ácido acetilsalicílico, tiene efectos teratogénicos en animales, pero no hay pruebas fehacientes que confirmen que a dosis moderadas tengan los mismos efectos en el feto humano. Empero, existen estudios que sugieren que los salicilatos pueden ser teratogénicos en productos de madres que los consumieron. Para la asociación del acetaminofén y DTN, los estudios existentes son contradictorios. Aunque no se ha demostrado el efecto directo de los plaguicidas en la génesis de los DTN, no se descarta su potencial teratógeno ^{8,9}.

Otros factores de riesgo son los genéticos, entre ellos las alteraciones cromosómicas y la transmisión hereditaria. Los factores ambientales incluyen la deficiencia de ácido fólico, la diabetes mellitus, la hipertermia, la ocupación, el alcoholismo, el tabaquismo, la obesidad materna, el uso de anticonvulsivos, el uso de anticonceptivos, las enfermedades infecciosas, así como la exposición a solventes y plaguicidas. ^{1,3,4,6,7,10-15}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los DTN debe realizarse con estudios clínicos, epidemiológicos y genéticos.

Durante su evolución el tubo neural se encuentra abierto inicialmente en sus dos extremos y se comunica con la cavidad amniótica. Cuando ocurre un defecto del tubo neural, hay sustancias fetales como la alfa-feto-proteína (AFP) y la acetil-colinesterasa, que son secretadas al líquido amniótico y se les detecta como marcadores bioquímicos. Cuando se encuentran concentraciones elevadas de AFP en el líquido amniótico y en el suero materno o cuando en un ultrasonido ordinario se sospecha un DTN, se recomienda realizar ultrasonografía de alta resolución para corroborar el diagnóstico y el tipo de defecto del tubo neural ^{1,3,12,16,17}.

Durante el control prenatal de mujeres embarazadas se deben investigar epidemiológicamente con un enfoque de riesgo, todos los factores que pudieran relacionarse con la génesis de los DTN.

PREVENCIÓN

Existe evidencia de que aportes vitamínicos suplementarios con ácido fólico en las mujeres embarazadas reduce en un 70% el riesgo de DTN del producto. Una teoría explica que el mecanismo de acción del ácido fólico en la prevención de DTN, no es sólo suplir el déficit alimentario del folatos, sino evitar un error congénito de su metabolismo que ocasiona una acumulación de homocisteína, la cual a su vez produce una alteración enzimática, en la 5,10 metil-tetra-hidrofolato-reductasa, MTHFR, responsable de los DTN. Además, el ácido fólico favorece la morfogénesis, la trofogénesis y la hadegénesis mediante la generación de nuevo ADN y la disminución de homocisteína, principal metilador del ADN CpG, lo cual corrige el defecto de termolabilidad de la enzima MTHFR ^{1,3,7,11,15}. Es por ello que se recomienda el suplemento de ácido fólico a dosis de 0.4mg diarios a mujeres en edad fértil con probabilidad de embarazarse y de 4.0mg por día a mujeres en las mismas condiciones pero con antecedente de hijo previo con DTN ¹⁸. Estas indicaciones se encuentran en la NOM-034-SSA2-2000 de observancia obligatoria y vigente para el país.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel Mundial, de los nacimientos anuales registrados la frecuencia de DTN incluye 400,000 casos de anencefalia (AC) y 300,000 casos de espina bífida, (EB) (razón de 1.3:1 AC:EB). En los EE.UU., las tasas de DTN, oscilan entre 4 y 10 casos por 10,000 nacidos vivos; se calculan 400,000 anencefalías y 2,500 casos de espina bífida por año (razón 1.6:1)¹⁹. En el Reino Unido, China, Hungría y México se han notificado cifras superiores ²⁰. En China, 1.2:1 casos de AC y EB. En México, 2,000 casos anuales de anencefalia y 751 casos de espina bífida, con una razón de 2.6:1 (AC y EB). El peligro de su aparición oscila entre 3 y 5%, según el nivel de riesgo de la población de que se trate²¹. La anencefalia afecta principalmente a las mujeres (razón

mujer/varón de 2,3:1 en personas blancas; (Programa contra Defectos Congénitos, zona metropolitana de Atlanta, 1968-1996), mientras que las tasas de espina bífida son ligeramente más elevadas en la mujer. Algunos estudios muestran una variación pequeña en el género cuando se tiene en cuenta la raza ^{16,22}. En los EE.UU., las tasas de DTN son más bajas en la raza negra y más elevadas en los hispanos, en comparación con los blancos²³, mientras que en los galeses e irlandeses se han notificado cifras mayores ^{24,25}.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA (VE)

Es el conjunto de actividades que permiten reunir información necesaria para conocer la historia natural de la enfermedad; detectar y prever factores de riesgo relacionados con su génesis, y recomendar oportunamente medidas de prevención y control. Esta actividad tiene un sustento legal en la Ley General de Salud, la NOM-017-SSA2-1994 para la Vigilancia Epidemiológica en Territorio Nacional, y su observancia es obligatoria en todo el país, incluyendo los sectores público, social y privado que integran el Sistema Nacional de Salud en la República Mexicana^{1,4,5}.

Los DTN, se encuentran dentro de los Defectos al Nacimiento (DAN). Tienen antecedentes en el estudio de Schwalbe (1906) descrito en el "Tratado de las Malformaciones de los Hombres y de los Animales"; en el de Gregg (1943) que analiza al virus de la rubéola como agente embriopático; en el de Lenz (1962) que estudia los efectos teratogénicos de la talidomida en la embriogénesis. Posteriormente se instituye el Clearing-House, organización ocupada del registro y estudio de los DAN, con énfasis en el monitoreo de las malformaciones congénitas externas, constituida por 20 países, incluyendo a México.

En México, la Vigilancia Epidemiológica de los DTN se remonta a la década de 1980, con el Registro de Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RVEMCE) del Instituto Nacional de la Nutrición. Empero, debido a la necesidad de constituir un programa específico para la Vigilancia Epidemiológica de los DTN, se formó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Anencefalia, circunscrito a la frontera norte del país. Con la intención de

ampliar la cobertura de la Vigilancia Epidemiológica de DTN se incluyeron otras entidades federativas y en 1993, se formó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos de Tubo Neural (SVEDTN), con todas las entidades Federativas del país^{1,4,5}.

Los elementos a considerar en este sistema incluyen:

- a) Detección de casos de DTN
- b) Clasificación, notificación y referencia de casos
- c) Registro nominal de casos
- d) Registro del seguimiento de las madres con casos
- e) Análisis de las defunciones
- f) Evaluación de indicadores
- g) Investigación epidemiológica

El SVEDTN se compone de dos grandes elementos: El primero es el *Sistema de Información* y el segundo es el *Estudio de Factores de Riesgo*. Mediante el Sistema de información se pretende obtener datos que permitan establecer la magnitud de estos eventos en las áreas del país sujetas a esta vigilancia, así como servir de fuente de selección de casos para el desarrollo del segundo elemento que es el estudio de factores de riesgo mediante el diseño de casos y controles ¹.

El objetivo del SVEDTN es unificar criterios para mejorar la información sobre oportunidad y calidad y sobre la ocurrencia de DTN en la población, para planear, implementar y evaluar los programas de prevención, control, tratamiento y seguimiento, así como el estudio de los factores de riesgo en su génesis^{1,4,5}. El SVEDTN, a través del Manual Operativo ex profeso, establece las siguientes definiciones operacionales de los DTN, con objeto de estandarizar criterios para su detección, clasificación y notificación:

Caso de Anencefalia (AC): Recién nacido, vivo o muerto, de más de 20 semanas de edad gestacional, con ausencia de huesos del cráneo y de gran parte del encéfalo confirmada por clínica y por estudios de imagen.

Meningocele (MC): Niño con uno o más defectos saculares – rotos o íntegros - en la línea media dorsal,

cervical, torácica, lumbar o sacra, que contiene en su interior meninges y LCR, independientemente del grado de afección neurológica.

Mielomeningocele (MMC): Niño con uno o más defectos saculares – rotos o íntegros – a nivel dorsal sobre la línea media, cervical, torácica, lumbar o sacra, que contiene en su interior médula espinal, raíces nerviosas o ambas, meninges y LCR, independientemente del grado de afección neurológica.

Encefalocele (EC): Individuo con hernia sacular de meninges a través de un defecto en los huesos del cráneo, que contiene en su interior tejido cerebral. El defecto puede localizarse en cualquier sitio de la línea media del cráneo: nasal, frontal, parietal u occipital.

Defunción por DTN: Certificado de defunción, muerte fetal, acta de defunción o registro hospitalario en el que se identifique como causa básica o asociada a cualquiera de los DTN arriba mencionados.

SITUACIÓN DE LOS DTN EN MÉXICO

Para el presente análisis se realizó un estudio epidemiológico transversal. Se utilizó como fuente de información el SVEDTN, de 1999 al 2004 para nivel nacional y del 2005 al 2006 para el Distrito Federal.

Objetivo

El presente análisis pretende dar a conocer la situación actual de la Vigilancia Epidemiológica de los DTN y recomendar algunas propuestas para fortalecer su Vigilancia Epidemiológica e implementar de manera

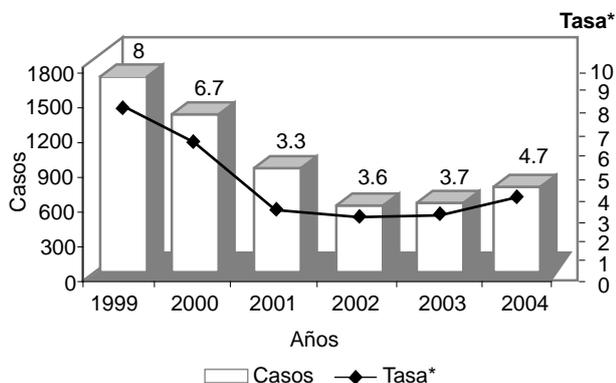


Figura 1. Frecuencia de casos de DTN en México (1999-2004). Fuente: SVEDTN, México. 1999-2004.

adecuada y oportuna las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento de dichos defectos.

Durante el periodo de estudio, por medio del SVEDTN se identificó una frecuencia nacional de DTN. Hubo 8 casos de DTN por 10,000 nacimientos en 1999; 6.7 en el 2000 y 3.3 para el 2001; aumentó a 3.6 y 3.7 para los años 2002 y 2003 respectivamente. En 2004 la tasa fue de 4.7 casos de DTN. (Figura 1)

En el mismo periodo la tasa de mortalidad fue de 6.2 a 2.8 defunciones debidas a DTN por cada 10,000 nacimientos, de 1999 al 2003 respectivamente. (Figura 2)

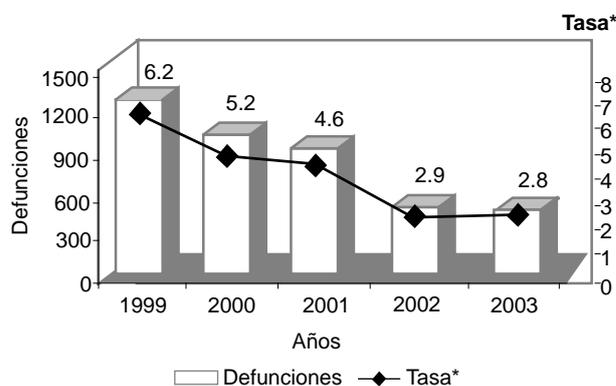


Figura 2. Frecuencia de defunciones por DTN en México (1999-2004). Fuente: SVEDTN, México. 1999-2004

En el 2004, la anencefalia ocupó el primer sitio en la distribución de casos de DTN, con 58%, seguida de la espina bífida con 33%, y encefalocele con 7.5%. (Figura 3)

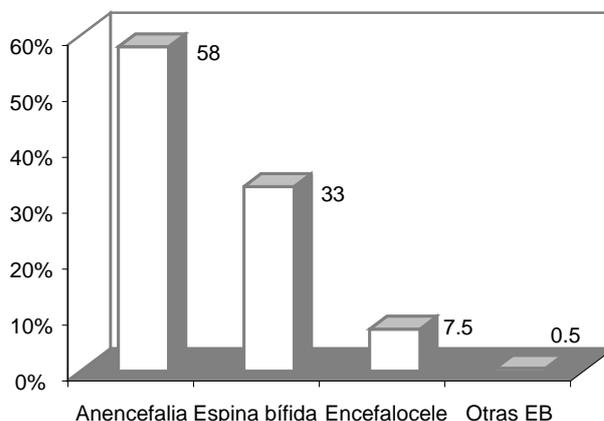


Figura 3. Frecuencia de DTN de acuerdo a diagnóstico clínico. México 2004. Fuente: SVEDTN. México, 2004

La prevalencia de DTN fue de 915 casos registrados. La distribución por entidad federativa. Los siguientes estados tuvieron los primeros diez lugares: Puebla (136 casos), Estado de México (121 casos), Veracruz (74 casos), Jalisco (56 casos), Guerrero (con 49 casos), Nuevo León (47 casos), Guanajuato (41 casos), D.F. 40 casos; Baja California y Michoacán, 31 casos, cada uno. Distribución de DTN por institución. En el 2003, en primer sitio, la Secretaría de Salud con 74%; el IMSS con 10%; el ISSSTE y SEDENA con 1%, otras 9%. (Figura 4)

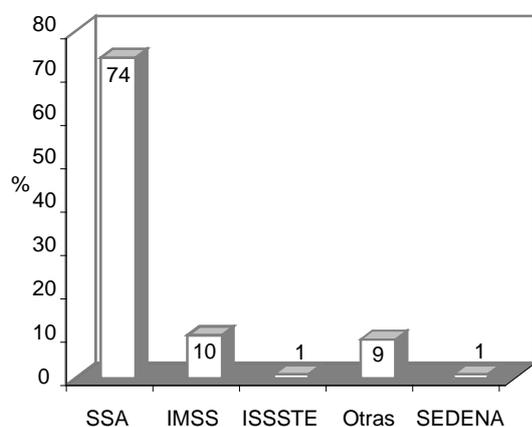


Figura 4. Proporción de casos DTN por institución notificante. México 2004

Fuente: SVEDTN. México. 2003

La distribución de DTN en México en 2004, mostró 51% en el género femenino y el 46% para el masculino. El 62% de los pacientes estaba vivo al momento del nacimiento y el 26% en la misma situación al ser notificados al SVEDTN.

El cuadro 1 muestra la frecuencia y distribución de los factores de riesgo en la génesis de los DTN en 2004, de México, así como los factores de riesgo paternos y maternos.

Situación de los DTN en el D.F.

El SVEDTN registró en el periodo de 2005-2006 una frecuencia de 71 y 68 casos de DTN respectivamente; en 2005, 46.7% (33) residía en el D.F.; 47.8% (34 casos) eran originarios del Estado de México y 5.5% (4) en otras entidades federativas. En 2006, se registraron 55.9% (38) en el D.F.; 33.5 (23) en el Estado de México y 10.3% (7) en otras entidades federativas.

Cuadro 1. Distribución de factores de riesgo de los padres de casos de DTN, México, 2004

Factores	Paternos	Maternos
Edad años: (mediana)	15 a 76 años (28 años)	13 a 53 años (25 años)
Escolaridad:		
Ninguna	11%	12%
Primaria	36%	41%
Secundaria	25%	25%
Ocupación:		
Hogar		77%
Campeño	29%	
Empleado	19%	
Obrero	13%	5%
Adicciones:		
Ninguna	36%	79%
Alcohol	28%	3%
Tabaco	18%	2%
Antecedente de hijo anterior con DTN		3.8%
Familiares con DTN		2.3%
Parentesco con pareja		1.6%

Fuente: SVEDTN. México. 2004

Hubo 49 defunciones en 2005 y 30 en 2006. El SVEDTN registró entre casos y defunciones 120 en el 2005 y 98 en el 2006 (Cuadro 2)

Cuadro 2. Frecuencia de casos y defunciones registrados por el SVEDTN por lugar de Residencia. D.F. 2005-2006

Lugar de residencia	Casos (defunciones)		Total
	2005	2006	
D.F.	33 (19)	38 (21)	71 (40)
Edo. México	34 (27)	23 (6)	57 (33)
Otras Entidades	4 (3)	7 (3)	11 (6)
Subtotal	71 (49)	68 (30)	139 (79)

Fuente: SVEDTN, D.F. 2004-2005

Los diagnósticos específicos y la distribución porcentual de DTN registrados en el mismo bienio se muestran en la figura 5 para el D.F en 2005, con un acumulado entre casos y defunciones de 52 eventos. En primer lugar estuvo la espina bífida con 44.2% (23), seguida de hidrocefalia 32.6% (17); la anencefalia y el encefalocele fueron 11.5% (6) cada uno.

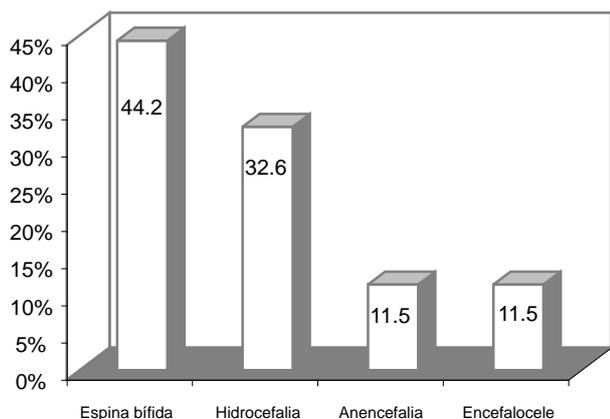


Figura 5. Distribución de DTN de acuerdo a diagnóstico, D. F. 2005
Fuente: SVEDTN, D.F. 2005

En 2006, con un acumulado de 59 casos, en el mismo contexto se identificó espina bífida en 44.1% (26), hidrocefalia en 32.2% (19), anencefalia, en 18.6% (11); encefalocele, 2 casos (3.4%). (Figura 6)

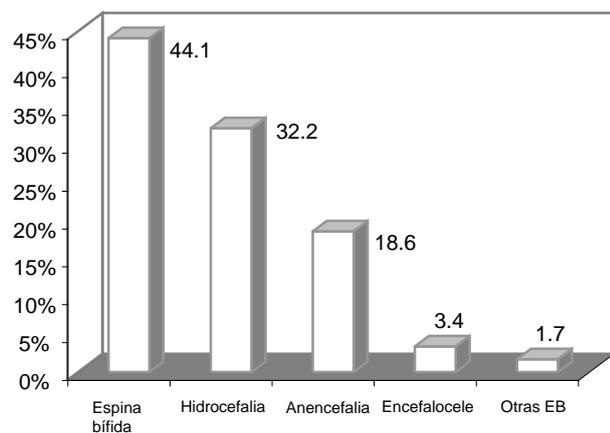


Figura 6. Frecuencia de DTN de acuerdo a diagnóstico, D. F. 2006
Fuente: SVEDTN. D.F, 2006

En las 16 Delegaciones Políticas del D.F. se identificaron en 2005 por orden de frecuencia, entre los primeros cinco lugares, a Iztapalapa con el 21,2% (11), Álvaro Obregón 11.5% (6), Tlalpan con 9.6% (5), similar a 9.6% de Iztacalco y Gustavo A. Madero con 7.7% (4). En 2006 Iztapalapa tuvo 18.6% (11); Gustavo A. Madero y Tlahuac, 16.9% (10); Cuauhtémoc, 8.5% (5) y Xochimilco, 6.7% (4).

Agradecimientos

A todo el personal que participa en la vigilancia epidemiológica institucional y en especial a la C. Gabriela Morales Valdés, asistente del Departamento de Medicina Comunitaria, cuya colaboración fue indispensable, para el desarrollo logístico de nuestras actividades.

REFERENCIAS

1. SSA/ CENAVECE/ Manual de Procedimientos para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural, México. 2005.
2. Tellerías L. Defectos de Cierre del Tubo Neural. Unidad Genética Servicio de Pediatría.Fa. Med. Universidad de Chile. Año 3, No. 4, Edición Mayo 2003.
3. MMWR, 1991;40(30):513-16 CDC. Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects 1983-1991.
4. Northup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. University of Texas, USA. Curr Probl Pediatr 2000;30:313-22.
5. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. Congenit Anom (Kyoto) 2006;46(2):55-67.
6. Parck CH, Stewart W, Khoury MJ, Mulinere J. Is there etiologic heterogeneity between upper and lower neural tube defects?. Am J Epidemiol 1992;136(12):1493-501.
7. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. Epilepsia 2003;44(Suppl 3):4-13.
8. Li Z, Ren A, Zhang L, Guo Z. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in four high-prevalence areas of Shanxi province, China. Paediatr Perinat Epidemiol 2006;20(1):45-53.
9. Shaw GM, Rozen R, Finell RH, Wasserman CR, Lammer EJ. Maternal vitamin use, genetic variation of infant methylenetetrahydrofolate reductase, and risk for spina bifida. Am J Epidemiol 1999;150(3):323-4.
10. Li Z, Ren A, Zhang L, Ye R, Li S, Zheng J y cols. Extremely high prevalence of neural tube defects in 4-county areas in Shanxi Province, China. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2006;76(4):237-40.
11. Canfield MA, Agnegers JF, Brender JD, Cooper SP, Greenberg F. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors. Am J Epidemiol 1996;143(1):12-24.
12. Nevin NC, Johnston WP. Risk of recurrence after two children with central nervous system malformations in an area of high incidence. J Med Genet 1980;17(2):87-92.
13. Stevenson RE, Allen WP, Pai GS, Best R y cols. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. Pediatrics 2000;106(4):677-83.
14. Joo JG, Beke A, Szigeti Z, Csaba A y cols. Craniospinal malformation in a twelve-year fetopathological study; the efficiency of ultrasonography in view of fetopathological investigation. Early Hum Dev 2007;174:823-89
15. Laurence KM, Morris J. The effect of the introduction of prenatal diagnosis on the reproductive history of women at increased risk from neural tube defects. Prenat Diagn 1981;1(1):51-60.
16. Martínez de Villareal LE, Arredondo P, Hernández R, Villareal JS. Weekly administration of folic acid and epidemiology of neural tube defects. Matern Child Health J. 2006;10(5):397-401.

17. Kumar R, Singhal N. Outcome of meningomyelocele/lipomeningomyelocele in children of northern India. *Pediatr Neurosurg*. 2007;43(1):7-14.
18. CDC. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate-United States, 1995-1996 and 1999-2000. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(17):362-5.
19. National Birth Defect Prevention Network. Congenital Malformations Surveillance Report. *Teratology* 1997;56(1/2):116-75.
20. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980;1:339-40.
21. Elwood JM, Little J, Elwood JH. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. New York. Oxford University Press 1992.
22. Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of spina bifida at birth – United States, 1983-1990: a comparison of two surveillance systems. *MMWR* 1998;45(No. SS-2):15-26.
23. Baird PA. Neural tube defects in the Sikhs. *Am J Med Genet* 1983;16:49-56.
24. Elwood JH. Major central nervous system malformations notified in Northern Ireland 1964-1968. *Dev Med Child Neurol* 1972;14:731-9.