

Defectos del tubo neural. Experiencia en un Hospital de Toluca, México

Oscar González-Vargas¹, Humberto Trejo-Lucero²

RESUMEN

México es el segundo país del mundo con mayor frecuencia de defectos del tubo neural (DTN). Estos padecimientos son debidos a imperfecciones en la embriogénesis; su incidencia puede disminuir con el suministro de ácido fólico. En México, los reportes de incidencia muestran cifras de 5 a 25 casos por 10,000 nacidos vivos; las cifras internacionales son de un caso por 10, 000 nacimientos. En nuestro medio no existen reportes de los DTN. *Material y métodos:* en un estudio descriptivo transversal, investigamos las características epidemiológicas de los DTN atendidos en el Hospital Materno Infantil Josefa Ortiz de Domínguez (SSA) entre los años 2000-2006. *Resultados:* se estudiaron 42 casos de DTN; 13 (31%) niños y 29 (69%) niñas. Todos los casos procedían de un medio rural o semiurbano. La edad promedio de la madre fue de 24 años. Sólo 3 (7%) madres refirieron haber consumido ácido fólico antes o durante el embarazo. El principal defecto fue el mielomeningocele (76%), con franco predominio lumbar. En su mayoría acudió al hospital con el saco meníngeo roto; este defecto se asoció con hidrocefalia en un 78%. *Conclusiones:* las características epidemiológicas de nuestros pacientes muestran una grave ausencia de ingesta de ácido fólico en las madres. Dada la población que se atiende en nuestro hospital, todos los casos provenían de lugares rurales. Las características clínicas son similares a lo reportado internacionalmente. Existe un grave defecto en la

Recibido: 1^{ero} junio 2007. Aceptado: 18 junio 2007.

¹ Servicio de Neurología. ² Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil Josefa Ortiz de Domínguez. Correspondencia: Oscar González Vargas. Paseo Tolloca S/N. Col. Universidad. 50150, Toluca, México. E-mail: ogv1804@yahoo.com

atención inicial de los DTN y no existe un programa de seguimiento y orientación.

Palabras clave: defecto tubo neural, mielomeningocele, ácido fólico, mexicanos.

NEURAL TUBE DEFECTS. EXPERIENCE IN A HOSPITAL IN TOLUCA, MEXICO

ABSTRACT

Mexico is the second country of the world most frequently of defects of the neural tube (DTN). These sufferings must to imperfections in the embryogenesis; its incidence can diminish with the folic acid provision. In our country, the incidence reports show numbers of the 5 to 25 born cases by 10.000 alive ones; the international numbers are of 1 case by 10, 000 births. In our means reports of the DTN do not exist. *Material and methods:* in a cross-sectional descriptive study, we investigated the characteristic epidemiological of the DTN taken care of in the Hospital Materno Infantil Josefa Ortiz de Domínguez (SSa) in Toluca city, between years 2000-2006. Results. 42 cases of DTN studied. All the cases came from rural or semi urban means. The age average of the mother was of 24 years. Only 3 (7%) mothers before referred to have consumed acid folic during the pregnancy. The main defect was myelomeningocele (76%). Most of them were seen in our hospital with the broken meningeo coat; this defect was associated with hydrocephalic in a 78%. *Conclusions.* The characteristic epidemiologists of our patients show one serious absence of folic acid ingestion in the mothers. Given the population that is taken care of in our hospital, all the cases were of rural places. The clinical characteristics are similar to the

reported thing internationally. A serious defect in the initial attention of the DTN exists and it does not exist a program of pursuit and direction.

Key words: defect neural tube, myelomeningocele, folic acid, Mexican.

Los defectos del tubo neural (DTN) permanecen como una de las malformaciones congénitas humanas más frecuentes y devastantes^{1,2}. Los DTN incluyen todas las anomalías congénitas que involucran un defecto en el cierre del tubo neural en las primeras semanas de la embriogénesis humana^{3,4}. Estos defectos varían en su severidad dependiendo del tipo y nivel de lesión. El defecto anterior más común y severo es la anencefalia, el cual es debido a la falta de cerramiento de las crestas neurales en el sitio II; corresponde a un 50-60% del total de los DTN y es letal por naturaleza⁴. Craneoquisis se asocia a una falta de elevación y cierre de las crestas neurales a lo largo de la columna; iniencefalia es la falta de formación del hueso occipital y de cierre de la parte alta del tubo neural. Los defectos caudales incluye la espina bífida quística, donde se engloba meningocele y mielomeningocele; la espina bífida oculta incluye patologías como es la diastematomelia, seno dérmico dorsal y el lipoma^{2,4}.

A nivel mundial la incidencia aproximada de los DTN es de un caso por 10,000 nacidos vivos. Sin embargo, la frecuencia aumenta notablemente en lugares como es China y México, con reportes de 20 a 30 casos por 10,000⁵⁻⁸. Esto ha dado lugar a la creación del programa mexicano de registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas externas y más recientemente, a una intensa campaña publicitaria para el uso de ácido fólico en el embarazo⁹.

En la etiología de los DTN incluye una predisposición genética e influencias ambientales. Los DTN suceden más en familias que han tenido un DTN, aunque sólo un 5% de los DTN aparecen en familias con historial familiar positivo¹⁰.

Los receptores de folato son centrales para el transporte de folato dentro de la célula y para el transporte transplacentario de ácido fólico al feto. Los receptores de folato son críticos para la formación del tubo neural y las crestas neurales fetales. La deficiencia de folato origina una reducción en la capacidad mitótica de las células de las crestas neurales o del tubo neural³.

La ingestión de 0.2 mg de ácido fólico diario disminuye la incidencia de DTN en un 20%; 0.4 mg re-

duce la incidencia en un 36%. En mujeres con riesgo de DTN, la ingesta de 5 mg diarios disminuye la incidencia de un 80 a 85%. El ácido fólico resulta ser inocuo, a excepción que enmascara los síntomas neurológicos de la anemia perniciosa^{5, 11,12}.

En años recientes se ha demostrado la existencia de anticuerpos contra el receptor de folato en embriones de ratas, lo que condicionaría la presencia del defecto. En estudios humanos, también se ha demostrado la existencia de anticuerpos antireceptor de folato en un 75% de los casos¹³.

Los genes que codifican las proteínas involucrados en el metabolismo del folato son aproximadamente 150. Como ejemplos tenemos al receptor de folato alfa (FRA), transportador de folato reductasa (RFC), etc. La primera alteración genética demostrada en los DTN es la homocigocidad por el alelo C677T del gen que codifica para la proteína 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima que cataliza el 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metilo-tetrahidrofolato (5-MTHF), lo cual finalmente concluye en la biosíntesis de nucleótidos, neurotransmisores y proteínas. Sin embargo, la participación genética realmente es compleja, participando el genotipo materno y factores como es los niveles séricos de vitamina B12 o folato^{14,15}.

El diagnóstico prenatal se hace de manera efectiva con la determinación de alfa-fetoproteína sérica en la madre, aunque una mayor sensibilidad se logra con la amniocentesis, siendo este estudio el de elección para evaluar DTN. La morbilidad asociada a la amniocentesis se ha calculado en un 0.3-1.5%. Sin embargo, el ultrasonido es eficaz en detectar anomalías del tubo neural; los signos craneales como es la compresión cerebelosa, ventriculomegalia y la disminución del diámetro biparietal están presentes en muchos de los casos. La sensibilidad del ultrasonido para detectar espina bífida abierta es de un 95% y por la disponibilidad y bajo costo, es el estudio de elección en nuestro medio^{16,17}.

Sólo un 15% de los pacientes con DTN presentan en el nacimiento hidrocefalia, pero de manera posterior hasta un 90% lo desarrollará, requiriendo de un sistema de derivación ventriculoperitoneal. El defecto del tubo neural es recomendable el cierre temprano para evitar neuroinfección, con la consecuente ventriculitis y mayor daño al paciente¹⁸⁻²⁰.

En el presente estudio, se investigaron las características epidemiológicas de los pacientes con DTN atendidos en un Hospital de la Ciudad de Toluca, México.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un estudio descriptivo transversal, investigamos las características epidemiológicas de los DTN atendidos en el Hospital Materno Infantil Josefa Ortiz de Domínguez de la Ciudad de Toluca, México. Este hospital era el Hospital General de Toluca, Secretaría de Salud, hasta octubre de 2006 y es lugar de referencia de varios municipios del estado ya que es el único centro que cuenta con servicio de neurocirugía, neurología, pediatría y neonatología.

En este hospital, se atiende predominantemente población rural y de bajo nivel socioeconómico, de todos los municipios aledaños a la Ciudad de Toluca e incluso de Michoacán y Guerrero.

Realizamos la investigación en un período de seis años, de enero 2000 a diciembre de 2006. En forma retrospectiva, revisamos todos los ingresos al servicio de neonatología, a urgencias y los registros del área de hospitalización de pediatría en dicho período del estudio.

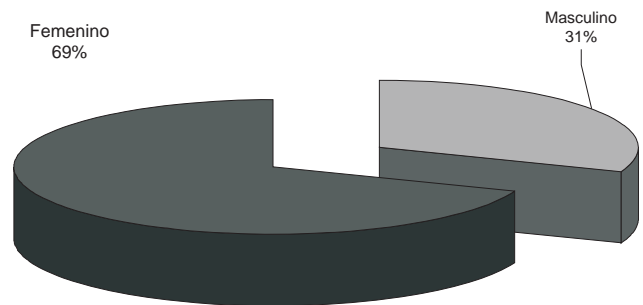
Se investigaron los expedientes con diagnóstico de DTN, considerando exclusivamente los casos de meningocele, mielomeningocele, encefalocele y anencefalia. Otros casos de DTN no se consideraron por no existir registros fidedignos, o por falta de estudios diagnósticos, como es espina bífida oculta.

De cada expediente estudiado, se obtuvieron los siguientes datos: diagnóstico, edad de los padres, lugar de residencia, historial de exposición a tóxicos, ingesta de ácido fólico, control prenatal, historial de ultrasonido obstétrico, peso del producto, presencia de hidrocefalia, cirugía neurológica, evaluación genética y tratamientos. Se excluyeron los casos donde la información no era suficiente o no se localizará el expediente. Se utilizó estadística descriptiva para la información obtenida.

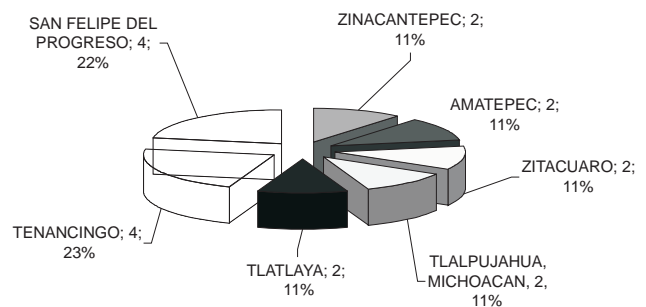
RESULTADOS

Se revisaron un total de 78 expedientes; se excluyeron 36 de ellos por información insuficiente o incluso falta del mismo. Se estudiaron 42 casos de DTN; 13 (31%) fueron niños y 29 (69%) fueron niñas (gráfica 1). Todos los casos procedían de un medio rural o semiurbano, de municipios aledaños al de Toluca. Cuatro casos (9.5%) provenían de San Felipe del Progreso, uno de los municipios más pobres del Estado de México. De los municipios donde se cultivan flores y hay alta exposición a pesticidas, como es Atlacomulco y Tenancingo, hubo sólo 2 (4%) casos. Ningún caso procedía de un medio urbano y los sitios

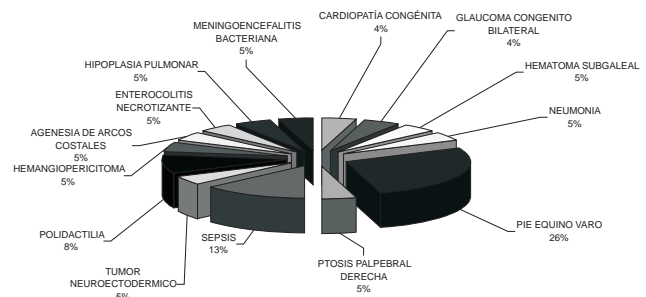
de procedencia llegaron a ser de una distancia de más de 100 km de la Ciudad de Toluca (gráfica 2).



Gráfica 1. Distribución por sexo.



Gráfica 2. Poblaciones de procedencia de los casos estudiados. Ninguna de las poblaciones es zona urbana.



Gráfica 3. Diagnósticos asociados al DTN.

La edad promedio de la madre fue de 24 años (14-38 años). Del total de casos, sólo 3 madres (7%) refirieron haber consumido ácido fólico antes o durante el embarazo, aunque 11 (26%) casos tomaron polivitaminas. En un paciente ya existía historial de un DTN (anencefalia); aún así no hubo consumo de ácido fólico ni de polivitaminicos en la madre.

Los DTN encontrados fueron: encefalocele, meningocele y mielomeningocele: 35 (83%) casos de mielomeningocele y 7 (17%) de meningocele. Un caso de encefalocele se asoció con mielomeningocele. La localización anatómica de la espina bífida abierta fue

en la región lumbar. No hubo ningún caso de anencefalia.

El peso promedio de los pacientes fue de 3,030 g (1,150-5,400), pero se registraron pacientes lactantes ya que estos acudieron a corrección neuroquirúrgica del DTN. La edad gestacional promedio fue de 38 semanas (34-41 semanas). 24 madres (57%) refirió control prenatal, en 5 (12%) fue negativo y en 13 (31%) se desconoce.

La estancia hospitalaria promedio fueron 13 días (0-34 días). Otras patologías asociadas a los DTN fueron: polidactilia, hidranencefalia, agenesia de arcos costales, entre otros (gráfica 3).

De los pacientes con diagnóstico de mielomeningocele, en su mayoría acudió al hospital con el saco meníngeo roto; este defecto se asoció con hidrocefalia en un 78% de los casos. Se efectuó una corrección quirúrgica del defecto en el 79% de los casos. Un 70% de los pacientes requirió colocación de un sistema de derivación ventriculoperitoneal por presencia de hidrocefalia.

DISCUSIÓN

El DTN más frecuente es la anencefalia; de manera notable, México ha ocupado el primer lugar a nivel mundial en prevalencia de anencefalia; esta patología es inherentemente letal. En nuestro estudio este diagnóstico está ausente, ya que la mayoría de los casos estudiados fueron pacientes referidos de otro centro, lo que explica la falta de este diagnóstico en nuestro reporte.

Aunque pareciera que la edad de la madre es factor influyente en los DTN, se ha observado que no hay relación^{21,22}. En nuestro estudio la edad promedio de la madre es realmente joven (24 años); llamando la atención la presencia de una madre de 14 años (2%), aunque en México existe un incremento de adolescentes embarazadas, lo que explica la edad de nuestras pacientes.

La variación mundial en incidencia de los DTN hizo sospechar factores socioeconómicos como causales; sin embargo esto tiene relación con la disponibilidad de nutrientes y en específico de ácido fólico, más que con un factor socioeconómico en sí. En este estudio, la totalidad de los casos corresponden a pacientes que habitan áreas rurales o bien semiurbanas; de esta manera, se explica la mayor frecuencia de casos de DTN por los problemas de disponibilidad de nutrientes asociados al nivel socioeconómico bajo. Sin embargo, en el hospital atiende población de recursos socioeconómicos ba-

jos, lo que sesga la interpretación de la frecuencia alta en este grupo social.

Esto también es reflejado en que varios de nuestros casos (casi el 10%) provienen de los municipios más pobres del Estado de México, como es San Felipe del Progreso.

Una de las pacientes tenía ya historial de tener un hijo con un DTN; aún así, la madre no tuvo adecuado control prenatal ni hubo ingesta de ácido fólico, situación atribuible al bajo nivel sociocultural.

Un 85% de los pacientes mostraba hidrocefalia, cifra muy similar a los reportes internacionales y que son del 90%¹⁹. Lo contrastante de nuestro estudio, es que sólo a un 70% de los casos que presentaban hidrocefalia les fue colocado un sistema de derivación ventriculoperitoneal (DVP) para manejo de la hidrocefalia; habitualmente se realizaba a los 8 días de su ingreso. El promedio de estancia hospitalaria de los pacientes fue de 12.6 días. La justificante es que los pacientes eran enviados de otros centros hospitalarios, con un manejo no adecuado del DTN y con una infección agregada. Una vez que se lograba controlar el proceso infeccioso, eran sometidos a plastia del defecto y la colocación del sistema de DVP en un mismo tiempo quirúrgico, como es reportado a nivel internacional²³.

CONCLUSIONES

Las características epidemiológicas de pacientes con DTN, muestran una grave ausencia de ingesta de ácido fólico en las madres antes y durante el embarazo. Todos los casos que reportamos provienen de un medio rural, situación que origina una pobre disponibilidad de ingesta de ácido fólico. Las características clínicas de los pacientes son similares a lo reportado a nivel internacional. Existe un grave defecto en la atención inicial de los DTN y no existe un programa de seguimiento y orientación de los pacientes y padres.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor José Meneses Calderón, al licenciado Miguel A. Medina y al doctor Juan Torres Pérez por el apoyo brindado en la realización del trabajo.

REFERENCIAS

1. Moore CA, Li S, Li Z. Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet* 1997;73:113-8.
2. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Ericsson JD. Neural Tube Defects. *N Eng J Med* 1999; 341(20):1509-19.
3. Sadler TW. Mechanisms of neural tube closure and defects.

- Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998;4:247-53.
4. French BM. Midline fusion defects and defects of formation. In: Youmans JR, editor. *Neurological surgery*. Philadelphia: *WB Saunders* 1982; 1236-380.
 5. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Preventing neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.
 6. Moore CA, Li S, Li Z. Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet* 1997;73:113-8.
 7. Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA* 1988;259:558-62.
 8. Ruiz MC, Fernández QG, Luna GP, Tapia CR. Panorama epidemiológico de los defectos del tubo neural en México. *Gac Med Mex* 1995; 131:48.
 9. Morales AE, Ruiz MC, Tapia CR. *Manual para la vigilancia epidemiológica de los defectos del tubo neural*. México. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. 1995.
 10. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins L. Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N Engl J Med* 1976;294:365-9.
 11. Sean D, Scout JM. The prevention of neural tube defects. *Curr Op Obst Ginecol* 1998; 10(2): 85-9.
 12. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338:131-137.
 13. Rothenberg SP, da Costa MP, Sequeiro JM. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural tube defect. *N Engl J Med* 2004; 350: 134-42.
 14. Finnell RH, Gould A, Spiegelstein O. Pathobiology and genetics of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44(3):14-23.
 15. Chistensen B, Arbour L, Tran P. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductasa and methionine cintaza, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet* 1999; 84:151-7.
 16. Norgaard-Pedersen B, Bagger P, Bang J. Maternal serum alphafetoprotein screening for fetal malformations in 28,062 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1985;64: 511-4.
 17. Lennon CA, Gray DL. Sensitivity and specificity of ultrasound for the detection of neural tube and ventral wall defects in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 1999; 94:562-6.
 18. Charney EB, Weller SC, Sutton LN, Bruce DA, Schut LB. Management of the newborn with myelomeningocele: time for a decision making process. *Pediatrics* 1985;75:58-64.
 19. Stein SC, Schut L. Hydrocephalus in myelomeningocele. *Childs Brain* 1979;5:413-9.
 20. McLone DG, Dias MS. Complications of myelomeningocele closure. *Pediatr Neurosurg* 1991;17:267-73.
 21. Leck I. The geographical distribution of neural tube defects and oval clefts. *BMJ* 1984;40: 390-5.
 22. Muñoz-Juárez S, Vargas H, Hernández B, López O, Ortiz RM. Frecuencia y algunos factores de riesgo de mortalidad en el estado de Hidalgo, México, por defectos de cierre del tubo neural. *Salud Pub Mex* 2002; 44:422-30.
 23. Rukaiya KA, Hamid, Philippa Newfield. Pediatric Neuroanesthesia. Neural Tube Defects. *Anesthesiol Clin North Am* 2001; 19: 1-4.