



Comportamiento de los defectos de cierre del tubo neural en Holguín, años 2014 -2016

Behavior of the final defects of the neural tube in Holguín, years 2014 - 2016

**Dania Vargas Batista,¹ Yolanda Cecilia Cruz Suárez,² Eduardo Antonio Ferrer Casero ³
Lourdes Mérida Robles García,⁴ Eliset Sánchez Ramírez,⁵ Nancy Tamayo Rodriguez.⁶**

1 Especialista de primer grado en Medicina General Integral y en Embriología. Instructor. Facultad de ciencias médicas Mariana Grajales Coello.

2 Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, residente de tercer año de Embriología. Máster en Educación Médica Superior. Asistente. Facultad de ciencias médicas Mariana Grajales Coello.

3 Especialista de Primer Grado en Embriología y de segundo grado en Filosofía. Auxiliar. Facultad de ciencias médicas Mariana Grajales Coello.

4 Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral y de segundo grado en Embriología. Auxiliar. Facultad de ciencias médicas Mariana Grajales Coello.

5 Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Embriología. Asistente. Facultad de ciencias médicas Mariana Grajales Coello.

6 Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, M.Sc. Dirección. Profesor Asistente. Policlínico Universitario Pedro Días Coello. Holguín. Cuba

Correspondencia: dirdmshlq@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se realizó un estudio transversal con enfoque mixto que obedece a un proyecto de investigación. El objetivo fue caracterizar los defectos de cierre del tubo neural en la provincia Holguín durante los años 2014-2016. Se realizó recolección retrospectiva de datos obtenidos del registro cubano de malformaciones. Se trabajó con un universo de 638 gestantes que fueron remitidas al servicio de genética provincial con marcador genético sugestivo de defecto de cierre del tubo neural durante el período señalado. La muestra fue de tipo intencionada y quedó conformada por 50 embarazadas y sus fetos, a los cuales se les confirmó diagnóstico y se realizó asesoramiento genético. Fueron utilizados métodos teóricos, empíricos y procedimientos estadísticos que permitieron la recolección de los datos y arribar a conclusiones. Existió un predominio de gestantes entre 20 y 35 años, procedentes de áreas rurales, con edad gestacional superior a las 20 semanas al diagnóstico y con fetos masculinos. La ingestión de ácido fólico se consideró

deficiente en un porcentaje considerable y solo la minoría consumió fitofármacos. El marcador bioquímico resultó positivo en la mayor parte de los casos y el ecográfico arrojó signos imagenológicos en la totalidad de los mismos. Predominaron la anencefalia y el mielomeningocele y en todos los casos se encontraron otras malformaciones.

Palabras clave: Malformaciones congénitas, Defectos del tubo neural

ABSTRACT

A transverse study with mixed focus came true that it arises from a project of investigation. The objective was to characterize the final defects of the neural tube in the provinces Holguín during the years 2014-2016. The record sold off retrospective anthology of data gotten from itself Cuban of malformations. It was worked up with 638 gestantes's universe that they went with remitted at the service of provincial genetics with genetic suggestive marker of defect of closing of the neural tube during the marked period. The sign went from type intentional and it got shaped by 50 pregnant women and his fetuses, the ones that they confirmed to them diagnostic and genetic advising came true. They were utilized theoretic methods, empiricists and statistical procedures that allowed to the anthology of the data and arriving at conclusions. Gestantes's predominance between 20 and 35 years existed, appropriate of rural areas, with age superior gestacional to the 20 weeks to the diagnosis and with masculine fetuses. The ingestion of folic acid was considered deficient in a considerable percent and only the few consumed fitofármacos. The biochemical marker proved to be positive in the heft of the cases and the ecográfico threw signs imagenológicos in the totality of the same. The anencefalia and the mielomeningocele predominated and in all cases they found correlated malformations.

Key words: Congenital malformations, Neural Tube defects.

INTRODUCCIÓN

Los defectos de cierre del tubo neural (DTN) son derivados de fallas en el cierre de esta estructura, que ocurren alrededor del día 28 durante el desarrollo embrionario. Constituyen un problema serio en el desarrollo del sistema nervioso central que puede dar como resultado la muerte o daño permanente para el cerebro, la médula espinal y los nervios espinales por lo que son causa frecuente de aborto espontáneo, muerte intraútero, mortalidad en la primera infancia o secuelas importantes a largo plazo.^{1,2}

Se estima que más de 300,000 recién nacidos nacen con DTN cada año en todo el mundo, las cifras en su incidencia permiten considerarlo el segundo defecto congénito más común después de las anomalías cardíacas, excluyendo las alteraciones cromosómicas, con una frecuencia que oscila entre 5 y 60 casos por 10.000 nacidos.^{2,3} La amplia variación geográfica y temporal de los DTN, que se ha relacionado con factores étnicos y socioeconómicos, refleja la contribución articulada de los factores genéticos y ambientales en su etiología.⁴⁻⁶

En Cuba, Los defectos del tubo neural constituyen una importante causa de minusvalía infantil e interrupción precoz de la gestación, con una incidencia que varía entre 0,8 y 1,3 por cada 1000 nacidos vivos. ⁷ Holguín es una de las provincias incorporadas al Registro cubano de malformaciones congénitas (RECUMAC), en esta provincia los DTN ocupan el segundo lugar en el registro de incidencias de malformaciones al constituir el 30% de todos los defectos congénitos que se diagnostican anualmente.

La posibilidad de acceder intraútero para el tratamiento de órganos fetales es una realidad que ha permitido la corrección quirúrgica de muchos defectos del desarrollo, garantizando así la disminución en las incidencias y en las tasas de mortalidad. El diagnóstico temprano de los DTN se considera factible debido a los avances en la tecnología diagnóstica, por lo que su caracterización oportuna aporta elementos de referencia ante la decisión de tratarlos o interrumpir la gestación, alternativas estas que van encaminadas a disminuir la incidencia de muertes neonatales. Por otra parte, permite el establecimiento de pautas en la atención preconcepcional que garantizan un embarazo saludable. ⁸

Los argumentos anteriores constituyen la principal motivación para realizar esta investigación que tiene como objetivo caracterizar los defectos de cierre del tubo neural en Holguín durante los años 2014 a 2016.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal que corresponde a un proyecto de investigación con un enfoque mixto, con el objetivo de caracterizar el comportamiento de los defectos del cierre del tubo neural en embarazadas con diagnóstico prenatal en la provincia Holguín durante el periodo enero del 2014 a diciembre del 2016.

El universo quedó constituido por un total de 638 embarazadas con alteraciones en marcador genético tanto ecográfico como bioquímico, que recibieron atención en el centro de genética provincial de Holguín durante el período señalado. La muestra se obtuvo por muestreo no probabilístico y fue de tipo intencionada. La misma quedó conformada por 50 fetos con diagnóstico confirmado de defecto de cierre del tubo neural cuyas madres recibieron seguimiento y asesoramiento genético en consulta provincial de Genética. Para la selección de la muestra fueron considerados los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Fetos con diagnóstico ecográfico de alta resolución de defecto del cierre del tubo neural asociados o no a otras malformaciones.
- Productos de madres que brindaron su consentimiento a participar en el estudio

Criterios de exclusión:

- Fetos de madres procedentes de otras provincias

El sistema de métodos para la recogida de la información quedó conformado por métodos teóricos, empíricos y procedimientos estadísticos. La utilización de los mismos garantizó la triangulación metodológica de los resultados y llegar a conclusiones.

Como métodos teóricos fueron empleados el análisis y síntesis, inducción-deducción y el método histórico lógico. Los mismos facilitaron el abordaje bibliográfico y documental que sustenta este trabajo.

Cómo método empírico se empleó la observación documental de Historias clínicas individuales para lo cual se elaboró una guía con los aspectos de interés para la investigadora según los objetivos de la investigación. Además, se revisó el registro de resultados de marcadores bioquímicos, los registros de notificación de malformaciones congénitas de la provincia y los resultados de las necropsias realizadas por Anatomía Patológica.

Procedimientos estadísticos

Los datos primarios fueron procesados en una computadora Pentium 4 con ambiente Windows XP profesional. Los mismos se vaciaron en una ficha de recolección de datos confeccionada por la autora con la ayuda de la hoja electrónica de cálculo Microsoft Excel y luego llevados a SPSS para Windows versión 15.0. Se realizó análisis descriptivo de cada variable y como medidas de resumen se utilizaron números absolutos y porcentos para cada variable. Para representar y tabular los datos se elaboraron tablas y gráficos que permiten comparar el estado inicial y el estado final del objeto de investigación. Finalmente se analizaron los resultados, lo que permitió dar salida a los objetivos trazados, así como emitir las conclusiones y recomendaciones necesarias.

RESULTADOS

Es apreciable el predominio de gestantes en el grupo de edades comprendido entre 20 y 35 años que representa el 76% del total, el resto de las edades se evidenciaron en bajos porcentajes de 9% y 3% para las menores de 20 años y las mayores de 35 años respectivamente.

Tabla I. Distribución de las embarazadas con diagnóstico prenatal de defecto de cierre del tubo neural según grupos de edad. Holguín 2014-2016

Grupos de edad	Diagnósticos	
	No.	%
Menor de 20 años	9	18
Entre 20 y 35 años	38	76
Mayor de 35 años	3	6
Total	50	100

Fuente: Historia clínica prenatal

Al analizar el consumo prenatal de ácido fólico se obtuvo que el 84% de las gestantes a las que se diagnosticó un DTN no consumió ácido fólico en ninguno de los momentos explorados. Del resto, solo una gestante lo consumió antes de la concepción y esta misma mantuvo su consumo durante todo el embarazo. Otras seis solo después de las 12 semanas de la gestación.

Tabla II. Distribución de embarazadas con diagnóstico de defecto de cierre del tubo neural según la ingestión de ácido fólico. Holguín 2014-2016.

Ingestión de ácido fólico	Diagnósticos	
	No.	%
Preconcepcional	1	2
Primeras 12 semanas	1	2
Después de las 12 semanas	7	14
No consumieron	43	84

Fuente: Historia Clínica prenatal N= 50

El comportamiento de la determinación de Alfa feto Proteína (AFP) en suero materno y su relación con el diagnóstico de DTN muestra que, un 44% de las gestantes no se realizó el examen, una parte de ellas por realizarse diagnóstico temprano a través del primer Marcador genético y otras cuyas captaciones fueron tardías y no cumplían con el criterio relativo a la edad gestacional para realizar la cuantificación de AFP.

De las restantes, 44 % presentó una AFP elevada (mayor de 2,5 MOM) y solo se obtuvo un 12 % cuyo resultado fue normal

Tabla III. Resultados del marcador bioquímico de las embarazadas con diagnóstico prenatal de DTN. Holguín 2014-2016.

Alfa Feto Proteína	Diagnósticos	
	No.	%
Normal	6	12
Elevado	22	44
No realizado	22	44
Total	50	100

Fuente: Registro provincial de AFP

La totalidad de las gestantes que tuvieron diagnóstico prenatal de DTN presentaron un marcador ecográfico positivo. De estos predominó el diagnóstico con topografía cefálica con un 44,7 % y en menor medida los DTN de tipo caudal con el 29,8 % del total. Además, el 100% presentó signos ecográficos sugestivos de otras malformaciones asociadas.

Tabla IV. Comportamiento del marcador ecográfico de las embarazadas con diagnóstico prenatal de DTN. Holguín 2014-2016.

Marcador ecográfico	Diagnósticos	
	No.	%
DTN cefálico	30	44,7
DTN caudal	20	29,8
DTN y otras malformaciones	50	100

Fuente: Historia Clínica prenatal N= 50

Predominaron en este estudio con un 56% los diagnósticos de Anencefalia, seguido por un 32% de casos de mielomeningocele y con porcentajes muy bajos el Meningocele, Encefalocele y meningoencefalocele (6%, 4% y 2%)

Tabla V. Clasificación de los DTN según Anatomía Patológica en las embarazadas con diagnóstico prenatal. Holguín 2014-2016.

Clasificación de los DTN	Diagnósticos	
	No.	%
Anencefalia	28	56
Mielomeningocele	16	32
Meningocele	3	6
Encefalocele	2	4
Meningoencefalocele	1	2
Total	50	100

Fuente: registro provincial de necropsia

DISCUSIÓN

Resultan contradictorios los resultados que se obtienen en relación a las edades maternas que predominan en la investigación si se toma en consideración que se trata de la etapa recomendada para el logro de un embarazo con menor cantidad de riesgos. En franca discordancia con los resultados de este trabajo se muestran múltiples estudios de prevalencia donde se reflejan altos porcentajes de diagnósticos de DTN en mujeres en edades extremas de su vida reproductiva. Así, por ejemplo, Reefhuis ⁹ encontró que la edad materna por debajo de 19 años constituía un significativo riesgo para el nacimiento de niños con defectos congénitos y dentro de ellos los relacionados con el sistema nervioso. Tennant et al,¹⁰ en una investigación sobre la influencia de la edad materna en la aparición de anomalías congénitas estructurales, concluyó que en el grupo de madres más jóvenes existió un mayor número de incidencias de defectos del sistema nervioso central.

Con resultados similares a los obtenidos en la presente investigación, se muestran los estudios realizados recientemente en Arabia Saudita y Sudán donde se demostró que la edad media mayormente representada en madres de fetos con DTN resultó ser de 28 y 30 años respectivamente.^{11,12} De igual manera las investigaciones de Rosenthal ¹³ evidenciaron coincidencias al constatar una edad media de 30 años al analizar la prevalencia de los DTN en América Latina desde 1990 hasta 2010.

A pesar de que los impactos de la edad materna sobre los defectos congénitos han sido largamente investigados, considerándose un factor decisivo en la génesis de los mismos, los autores de esta investigación reflexionan que esta es una variable que no debe ser analizada de forma aislada sino tomando en cuenta la concomitancia con otros factores genéticos y/o ambientales que pudieran potenciar el riesgo.

Al contrastar los resultados de esta investigación con otros estudios que exploran la fortificación prenatal con ácido fólico se encontraron semejanzas y diferencias. Mustafa A ¹⁴ mostró en un estudio de casos y controles que la disminución del riesgo de aparición de DTN fue estadísticamente significativa cuando se utilizó suplementación previa a la gestación y no encontró significación en aquellas que fueron tratadas con ácido fólico una vez iniciado el embarazo.

Asimismo, De la paz Barbosa ¹⁵ resaltó en sus investigaciones, que en Costa Rica el inicio de la fortificación con ácido Fólico marcó una diferencia significativa en relación a la aparición de los DTN, con disminución de los mismos de manera sustancial.

Estudios llevados a cabo por Gildestad y colaboradores ¹⁶ en 2016, observaron que la suplementación previa a la concepción y durante la gestación en países europeos se asoció con una reducción de la incidencia de DNT en el período 2006 a 2013.

Con iguales resultados, los estudios de Imbard A ¹⁷ en los Estados Unidos, significaron que el número de mujeres embarazadas con diagnóstico de DTN se redujo considerablemente luego de estipularse en ese país, la ingesta de 400 µg/día en mujeres en edad fértil y durante los tres primeros meses del embarazo.

Los autores están de acuerdo en señalar el importante rol del ácido fólico partiendo de su acción en la replicación del ADN, ello implica un decisivo papel en el mecanismo de proliferación celular, que es indispensable para el cierre oportuno del tubo neural.

Múltiples investigaciones de carácter prospectivo han demostrado que la determinación de Alfa feto proteína (AFP) constituye una efectiva estrategia diagnóstica. En consonancia con lo anterior están las investigaciones realizadas en los Estados Unidos donde la determinación de AFP en suero materno con valores superiores a 2,5 MOM entre las 16 y 18 semanas de gestación, permitió diagnosticar el 88% de todos los casos de anencefalia y el 79 % de los casos de espina bífida en cinco años de estudio. ¹⁷

Otro estudio realizado por Wang et al ¹⁸ donde se realiza un meta análisis de todas las publicaciones en inglés y en chino relacionadas con el valor predictivo de la AFP en la detección de

los DTN, concluyó que la efectividad de esta prueba es del 75 % cuando se realiza en el segundo trimestre de la gestación

Los resultados presentados en relación al comportamiento del marcador ecográfico son fiel expresión de lo abordado en la bibliografía que sirvió de referente a esta investigación, donde se alude a la eficacia del estudio imagenológico, así lo muestra un estudio realizado por Sainz JA ¹⁹ donde el 99% de los fetos con espina bífida abierta presentó al menos un signo craneal ultrasonográfico. A su vez Cowans NJ ²⁰ confirmó en una muestra de 89 fetos con Espina Bífida que en el 97% se observó compresión cerebelosa como signo craneal ultrasonográfico, ventriculomegalia en el 75 %, obliteración de la cisterna magna en el 68% y disminución del diámetro parietal en 61 % de los fetos. Este mismo autor significó que la Anencefalia y el mielomeningocele mostraron signos ecográficos distintivos que permitieron la interrupción temprana en gestantes afectadas.

Los resultados del estudio en cuanto al tipo de DTN observado coinciden con la investigación de Ilham M, ²¹ que encontró con mayor frecuencia el mielomeningocele y la anencefalia. No se comportó de la misma manera el estudio de Mustafá A, ¹⁴ quien reveló un incremento en los diagnósticos de Espina Bífida, mientras que la Anencefalia se presentó en menor porcentaje y de forma aislada.

También se obtuvieron resultados similares en un estudio realizado en tres distritos de Beijing, China, durante los años 2005 a 2012. En este predominó la Anencefalia y menos frecuentemente fueron diagnosticados la Espina bífida y el Encefalocele.²²

Según Mohamed S ²³ el predominio de uno u otro tipo de DTN, tiene variaciones según la zona geográfica estudiada. Así se tiene que en España por ejemplo existen altas incidencias de Mielomeningocele lo que parece estar relacionado con las influencias árabes en ese país.

CONCLUSIONES

- Predominaron las gestantes entre 20 y 35 años de edad, con procedencia rural. La mayor parte no recibió suplementación con Ácido fólico.
- La cuantificación de Alfa feto proteína en suero materno resultó elevado en el mayor porcentaje de las determinaciones realizadas y el marcador genético ultrasonográfico arrojó signos ecográficos positivos para defectos de cierre del tubo neural en todas las gestantes, con predominio de la topografía cefálica.
- Todos los diagnósticos quedaron confirmados por Anatomía patológica, Los defectos más frecuentes fueron la anencefalia y el mielomeningocele.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Anomalías Congénitas [Internet] 2014 [Consulta el 10 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
2. Moore K, Persaud T. Embriología Clínica. 8va. Ed. Madrid: Elsevier Saunders;2011. p. 381-401.
3. Otárola B, Rostion C. Desarrollo embrionario y defectos del cierre del tubo neural: Revista Pediatría Universidad de Chile, Servicio Salud Metropolitano Norte, Hospital Clínico de Niños, Roberto del Río; 2012.
4. Sever LE. Looking for Causes of Neural Tube Defects: Where does the Environment Fit In? Environ Health Perspect. 2011; 165-171.
5. Wyszynski, D. F. Neural Tube defects. From origin to treatment. J. Hum Genet. 2006;120: 605.
6. Chen, C. Unusual Patterns of Neural Tube Defects in a High Risk Region of Northern China. Biomedical and Environmental Sciences. 2009; 22: 340 – 344.
7. MINSAP. Anuario Estadístico. Cuba, La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas. [Internet] 2016 [consulta 11 oct 2016] Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2016.pdf>.
8. Cowchock S, Ainbender E, Prescott G, Crandall B, Lau L, Heller R, et al. The Toirac CA, Salmon A, Musle M, Rosales FY, Dosouto IV. Ecografía de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central. MEDISAN [Internet]. 2010 [Consulta el 25 de octubre de 2016]; 14(2):169 Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol_14_2_10/san06210.pdf
9. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta–1968–2000: teenager or thirty-something, who is at risk? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005; 70: 572–579.
10. Tennant P, Raza T, Bythell M, Rankin J. Maternal age and the risk of structural congenital anomalies. Arch Dis Child Foetal Neonatal 9Ed. 2010; 10: 1136.
11. Salih MAM, Murshid WR, Mohamed AG, et al. Risk factors for neural tube defects in Riyadh City, Saudi Arabia: Case-control study. Sudanese Journal of Paediatrics. [Internet]. 2014 [citado 10 mar 2017]; 14(2): 49-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4949798/pdf/sjp-14-49.pdf>
12. Ilham M. Omer, Osman M. Abdullah, Inaam N. Mohammed, Lina A. Abbasher. Research: Prevalence of neural tube defects Khartoum, Sudan August 2014–July 2015. BMC Res Notes [Internet]. 2016 [citado 10 mar 2017]; 9:495. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121962/pdf/13104_2016_Article_2298.pdf

13. Rosenthal J, Casas J, Taren D, Alverson CJ, Flores A, Frias J. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public health nutrition*. [Internet]. 2014 [citado 10 mar 2017]; 17(3):537-550. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479156/pdf/nihms699432.pdf>
14. Mustafa A. S, Waleed R. M, Mohammed Z.S. Epidemiology, prenatal management and prevention of neural tube defects. *Saudi Med J*. 2014; 36 (1): 15-28.
15. De la Paz Barboza-Argüello M, Umaña-Solís LM, Azofeifa A, et al. Neural Tube Defects in Costa Rica, 1987–2012: Origins and Development of Birth Defect Surveillance and Folic Acid Fortification. *Maternal and child health journal* 2015;19(3): 583-590.
16. Gildestad T, Oyen N, Klungsoyr K, Nilsen RM, Daltveit AK, Vollset SE. Maternal use of folic acid supplements and infant risk of neural tube defects in Norway 1999- 2013. *Scand J Public Health*. 2016:619-26.
17. Imbard A, Benoist J-F, Blom HJ. Neural tube defects, folic acid and methylation. *Int J Environ Res Public Health*. [Internet] 2013 [citado 12 febrero 2017] 10:4352-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799525/pdf/ijerph-10-04352.pdf>
18. Wang ZP, Li H, Hao LZ, Zhao ZT. The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2009; 29: 960-965.
19. Sainz JA, Zurita MJ, Guillen I, Borrero C, García-Mejido J et al. Prenatal screening of congenital heart defects in population at low risk of congenital defects. A reality today. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(1):27-34
20. Cowans, N. J, Stamatopoulou A, Maiz N, Spencer K, Nicolaides K. H. The Impact of Fetal Gender on First Trimester Nuchal Translucency and Maternal Serum Free Beta-hCG and PAPP-A MoM in Normal and Trisomy 21 Pregnancies. *Prenat. Diagn*. 2012; 29 (6): 578–581.
21. Ilham M, Osman M. A, Inaam N. M, Lina A. A. Research: Prevalence of neural tube defects Khartoum, Sudan August 2014–July 2015. *BMC Res Notes*. 2016; 9:495.
22. Jin L, Jin L, Yu J, Xu Y, Liu H, Ren A. Prevalence of Neural Tube Defects and the Impact of Prenatal Diagnosis in Three Districts of Beijing, China. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2017 [citado 10 mar 2017]; 31(1):234-46. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ppe.12354/full>
23. Mohammad AL-Qudah MD, et al. About neural tube defects at Prince Rashid BinAl-Hassan Hospital in Irbid-Jordan. *JRMS*. 2010;17(4):24–7.