



DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN RECIÉN NACIDOS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER

NEURAL TUBE DEFECTS IN NEWBORNS AT "HOSPITAL DE LA MUJER",

Gabriela Jiménez*, Beatriz Luna**, Eduardo Jeung*, Daniel Linares****, Rolando Paz***, Gonzalo Taboada**

RECIBIDO: 31/01/2023

APROBADO: 7/04/2023

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer la prevalencia al nacimiento de los defectos del tubo neural en recién nacidos del Hospital de la Mujer, La Paz, Bolivia, período comprendido entre el año 2008 - 2017.

DISEÑO METODOLÓGICO: Observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo.

LUGAR: Hospital de la Mujer, a 3650 m s.n.m. La Paz, Bolivia.

MÉTODOS: Se examinaron los expedientes clínicos de todos los recién nacidos del Hospital de la Mujer, en período ya establecido. Para la detección de anomalías congénitas, se utilizaron libros de registro de nacimientos. Se ingresaron los datos a una base Excel, se procedió al análisis de los mismos a través del uso de la estadística descriptiva.

RESULTADOS: Se recurrió a registros de 58120 expedientes de recién nacidos, se presentaron 1269 casos con Anomalías Congénitas (2.2%) con una prevalencia al Nacimiento (PN) de 21.83/10.000 RN (22.57/10.000 RN vivos). De dichos 1269 casos, 69 (5.44%) correspondieron a Defectos del Tubo Neural (DTN), con una PN de 11.87/10.000 RN (12.27/10.000 RN vivos), 59.42% DTN asociados al sexo masculino. El tipo de DTN más frecuente evidenciado fue Mielomeningocele (52.17%), y los DTN mortinatos representan el 17.39%.

CONCLUSIONES:

La llamativa diferencia encontrada, (en relación a la predilección por el sexo masculino), podría sugerir la presencia de una carga genética cuantitativamente mayor (propia de la población estudiada) en la etiología de los DTN en nuestro medio, ya que cuando las condiciones multifactoriales como los DTN afectan al sexo menos frecuentemente descrito, se puede asumir un peso mayor de los factores genéticos en relación a factores ambientales, siguiendo conceptos de heredabilidad y la teoría del umbral para este modo de herencia, sin embargo,

* Médico cirujano. Ex Auxiliar de investigación, Instituto de Genética. Universidad Mayor de San Andrés.

** Docente Investigador, Instituto de Genética, Universidad Mayor de San Andrés.

*** Asistente de investigación, Instituto de Genética- Universidad Mayor de San Andrés

**** Auxiliar de investigación, Instituto de Genética. Universidad Mayor de San Andrés.

Correspondencia: Dra. Gabriela Emily Jiménez Cuba. Correo electrónico: gabrielajimenezcuba@gmail.com • Celular: 60536984

somos conscientes que se requiere un tamaño de muestra mayor para arribar a conclusiones más certeras, dichos factores se adicionan al subregistro y posibles sesgos de registro evidenciados durante la realización del estudio.

PALABRAS CLAVE: Defectos del Tubo Neural, Anomalías congénitas, La Paz

ABSTRACT

OBJECTIVE: *To know the prevalence at birth of neural tube defects in newborns at Hospital de La Mujer, La Paz, Bolivia, 3650 m.a.s.l, period between 2008 - 2017.*

PLACE: *Women's Hospital, La Paz, Bolivia.*

METHODS: *Observational, descriptive, cross-sectional, retrospective. The clinical records of all newborns were examined, in an already established period. For the detection of congenital anomalies, birth registration books were used. The data were entered into an Excel database, and analyzed through the use of descriptive statistics.*

RESULTS: *58120 newborn records were examined, 1269 cases with Congenital Anomalies (2.2%) with a prevalence at Birth (PB) of 21.83/10.000 RN (22.57/10.000 RN alive) were presented. Of these 1269 cases, 69 (5,44%) corresponded to Neural Tube Defects (NTD), with a PB of 11.87/10,000 RN (12.27/10,000 RN alive), 59.42% DTN associated with the male sex. The most frequent type of NTD evidenced was Myelomeningocele (52.17%), and stillborn DTNs represented 17.39%.*

CONCLUSIONS: *The distinctive difference found (predilection of NTD for the male sex), could suggest the presence of a quantitatively greater genetic load (typical of the population studied) in the etiology of NTDs in our environment, since when multifactorial conditions affect the less frequently described sex, a greater weight of genetic factors can be assumed compared to environmental factors, following concepts of heritability and the threshold theory for this mode of inheritance; however, we are aware that a larger sample size is needed to arrive at more accurate conclusions, these factors are added to the underreporting and possible recording biases evidenced during the study.*

KEYWORDS: *Neural Tube Defects, Congenital Anomalies, La Paz*

INTRODUCCIÓN

En la tercera semana de gestación se diferencia el ectodermo, capa germinativa a partir de la cual se dará la neurulación (especialización) de los tejidos destinados a ser parte del sistema nervioso central, siendo este el proceso inicial para la formación de la notocorda como agente inductor de la placa neural, que posteriormente formará el surco neural que evolucionará a tubo neural cuando sus bordes se aproximen y vayan cerrando en sentido caudal, con 2 neuroporos (anterior y posterior) que deberán cerrarse en torno a la 6ta semana de gestación⁽¹⁾ myelomeningocele (open spina bifida). En este sentido, por su naturaleza multifactorial; la interacción de distintas variantes patogénicas en cualquiera de

los genes implicados en este proceso con factores ambientales podría dar como resultado un cierre anormal, originando un defecto del tubo neural (DTN)

En el mundo, los DTN afectan a 0.5-2/1000 gestaciones, por lo que son considerados entre las anomalías congénitas (AC) más frecuentes, situadas luego de las cardiopatías congénitas. Presentan un amplio rango de severidad, como la anencefalias y craneoraquisquisis que son defectos abiertos (no compatibles con la vida) y el encefalocele cuya gravedad depende del tamaño de la herniación cerebral, mientras que el meningocele y mielomeningocele pueden asentar en las distintas regiones de la columna vertebral, pudiendo involucrar meninges y parte de la médula espinal,

respectivamente⁽¹⁻³⁾ myelomeningocele (open spina bifida. Los diferentes tipos de DTN corresponden a los sitios de neurulación interrumpida^(4,5). Globalmente, el porcentaje más elevado de la prevalencia total de DTN corresponde a la espina bífida, seguida de la anencefalia y el encefalocele^(6,7). La prevalencia global de DTN varía en un rango muy amplio (rango: 1,2-124,1 por 10.000 nacimientos)⁽⁷⁾, dependiendo varios factores característicos de cada región del mundo, pero uno de los más importantes es la suplementación con ácido fólico, efecto reportado en múltiples estudios observacionales en la región^(8,9). Aproximadamente el 80% de las estimaciones de prevalencia notificadas a nivel mundial se encuentran por encima de 6,0 por 10.000 nacimientos, siendo dicha tasa la meta a alcanzar mediante una suplementación adecuada de ácido fólico periconcepcional^(7,10) preventable cause of morbidity and mortality worldwide.

Desde el punto de vista clínico pueden presentarse de manera aislada, formar parte de algún síndrome polimalformativo, incluirse en síndromes génicos o en cromosomopatías. Los cambios anatómicos asociados incluyen hidrocefalia, disminución del diámetro biparietal o circunferencia de la cabeza, y malformación de Arnold-Chiari o Chiari tipo II (herniación del rombencéfalo). También se asocian comúnmente con espina bífida: talipes equinovarus y escoliosis; y se han descrito alteraciones esfinterianas y anomalías anorrectales con malformación urogenital. Suelen predominar en productos femeninos, que presentan defectos localizados anatómicamente más cefálicos que los productos masculinos^(3,11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional,

descriptivo, retrospectivo. Previa aceptación de las autoridades de turno del Hospital de la Mujer, y realización de un protocolo de registro se revisaron los datos de nacimiento propios de la institución con el fin de identificar los casos consignados como DTN. Variables del estudio: Número de casos, número total de RN, estado de vitalidad al nacimiento, presencia de DTN, DTN único vs con otras AC, tipo de DTN, sexo, año de registro, edad materna. Se ingresaron los datos a una base Excel y se procedió al análisis de los mismos y elaboración de gráficos a través del uso de estadística descriptiva. Las tasas se calcularon por 10 mil nacimientos. Las variables dicotómicas se expresan como números (porcentajes) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%), y las variables continuas como medias o medianas con rango, IC del 95%.

RESULTADOS

En el periodo de estudio, se registraron 58.120 nacimientos, (28145 de sexo femenino y 29975 de sexo masculino), entre los cuales 1269 casos (2.18%; IC95% = 2.06 – 2.3) tuvieron anomalías congénitas y 1914 (3.29%; IC95% = 3.15 – 3.44) fueron descritos como óbitos fetales.

De esa muestra, se evidenciaron 69 casos de neonatos con DTN, representando el 5.44% (IC95% = 4.25 – 6.83) de todos los RN con AC. De dichos casos, se evidenció un total de 12 casos de Defectos del Tubo neural asociados a mortalidad perinatal, figurando como 17.39% (IC95% = 9.32 – 28.4) de total.

Del total de DTN, el 59.42% (41 casos) (IC95% = 46.91 – 71.09) de recién nacidos fueron del sexo masculino y 40.58% (28 casos) fueron perteneciente al sexo femenino, resultados que serán analizados en posteriores secciones del presente artículo. (Cuadro 1)

CUADRO 1: TABLA COMPARATIVA DISTRIBUCIÓN EN SEXOS

AUTORES	POBLACIÓN DE ESTUDIO	DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR SEXO
Lara et al (3)	Servicio de Neonatología del Hospital Clínico "San Carlos" (HCSC) de Madrid(1983-2005)	70.3% DTN sexo femenino. 29.7 % DTN sexo masculino.
Chávez-Corral et al (12)	(5 hospitales) Chihuahua, México. 2013	85% DTN sexo femenino. 15% DTN sexo masculino.
Presente estudio	Hospital de La Mujer, La Paz, Bolivia. 2008-2017	59.42% DTN sexo masculino. 40.58% DTN sexo femenino.

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

Como se observa en los cuadros N°2 y N°3, los DTN aislados son más frecuentes, con una relación 3.9:1 y representan el 79.71% (IC95% = 68.31 – 88.44) del total de DTN. Asimismo, los

casos de DTN aislados en mortinatos representaron el 91,67% (IC95% = 61.52 – 99.79) del total de casos de DTN en mortinatos⁽¹²⁾.

CUADRO 2. PREVALENCIA AL NACIMIENTO DE DTN EN TODOS LOS RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER, 2008-2017.

	N	% de los DTN	% de todas las AC	PN
Todos los DTN	69	100%	5.44	11.87/10.000 RN 12.27/10.000 RNV
DTN aislados	55	79.71%	3.23	9.46/10.000 RN 9.78/10.000 RNV
DTN con otras AC	14	20.29%	2.21	2.41/10.000 RN 2.49/10.000 RNV
Todas las AC	1269			21.83/10.000 RN 22.57/10.000 RNV

Fuente: Elaboración propia.

CUADRO 3. PREVALENCIA AL NACIMIENTO DE DTN MORTINATOS EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER, 2008-2017.

	N	% de los DTN	% de todas las AC	PN
DTN mortinatos	12	17.39%	0.95%	2.065/10.000 RN 69.70/10.000 RN Muertos
DTN mortinatos aislados	11	15.94%	0.87%	1.89/10.000RN 9.78/10.000 RN Muertos
DTN mortinatos con otras AC	1	8.33%	0.078 %,	0.17/10.000 RN 5.22/10.000 RN Muertos

Fuente: Elaboración propia

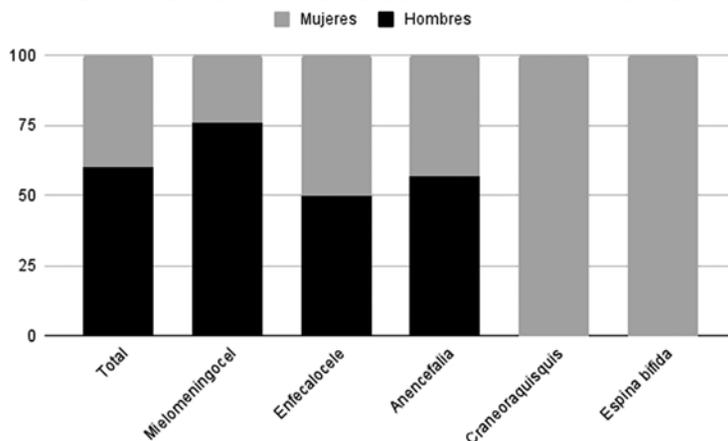
Los tipos de DTN más frecuentes fueron mielomeningocele (sin localización especificada en el registro), encefalocele occipital, anencefalia, craneoquisquis y espina bífida oculta. Cuadro 3. La distribución de los casos de DTN por sexo mostró una razón de sexo: 1.64:1. La distribución por sexo por distintos tipos de DTN muestra

predilección por el sexo masculino para mielomeningocele y anencefalia (75% y 57.14% respectivamente), mientras que la craneoquisquis y espina bífida en el sexo femenino y una distribución similar para ambos sexos en encefalocele occipital, tal como se observa en el cuadro 4 y figura 2.

CUADRO 4: TABLA COMPARATIVA ENTRE SEXOS DTN PERIODO 2008-2017.

DTN	Mielomenin- gocele	Encefalocele occipital	Anencefalia	Craneoraquisquisis	E.bífida oculta
n(%)	36(52.17%)	20(28.98%)	7(10.14%)	3(4.35%)	3(4.35%)
PN:	6.19/10000RN	3.44/10.000RN	1.20/10000RN	0.52/10.000RN	0.52/10.000RN
Mujeres	9(24%)	10(50%)	3(42.86%)	3(100%)	3(100%)
Varones	27(76%)	10(50%)	4(57.14%)	0	0

Fuente: Elaboración propia

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE DTN. PERÍODO 2008-2017

Fuente: Elaboración propia

Cabe destacar los casos encontrados de anencefalia, (7 casos, 10.14%; IC95% = 4.18 - 19.79), mismos se traducen en una tasa de prevalencia de 1.20/10.000

RN (IC95% = 0.48 - 2.4), como evidenciamos de manera comparativa en la figura 3 y cuadro 5, datos que serán analizados en apartados posteriores.

CUADRO 5. TABLA COMPARATIVA TASA DE PREVALENCIA DE ANENCEFALIA EN AMERICA

	Referencia	POBLACIÓN DE ESTUDIO	Tasa de prevalencia
ECLAMC	(13)	Argentina (1995-2008)	7.2/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Brasil (1995-2008)	4.2/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Chile (1995-2008)	4.5/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Colombia(1995-2008)	5.6/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Ecuador (1995-2008)	3.5/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Paraguay (1995-2008)	7.8/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Uruguay (1995-2008)	3.4/10.000 RN
ECLAMC	(13)	Venezuela(1995-2008)	4.2/10.000 RN
Navarrete Hernandez et al.	(14)	México (2009-2010)	2.1/10.000 RN
Navarrete Hernandez et al.	(14)	Costa Rica (2009-2010)	1.6/10.000 RN
ICBDSR 2011 Report	(15)	Canadá (2005 - 2009)	1/10.000 RN
Canfield MA, et al.	(16)	Estados Unidos (1999 - 2001)	1.3/10.000 RN
Sanabria Rojas HA, et al.	(17)	Perú (2006 - 2010)	1.9/10.000 RN
ICBDSR 2011 Report	(15)	Cuba (2005 - 2009)	3.8/10.000 RN
Acevedo CR, et al.	(18)	Guatemala (2001 - 2003)	2.3/10.000 RN
PRESENTE ESTUDIO		Hospital de La Mujer, La Paz, Bolivia. 2008-2017	1.2/10.000 RN 10.14%

Fuente: Elaboración propia

FIGURA 3. COMPARATIVA DE TASAS DE PREVALENCIA DE ANENCEFALIA EN AMERICA



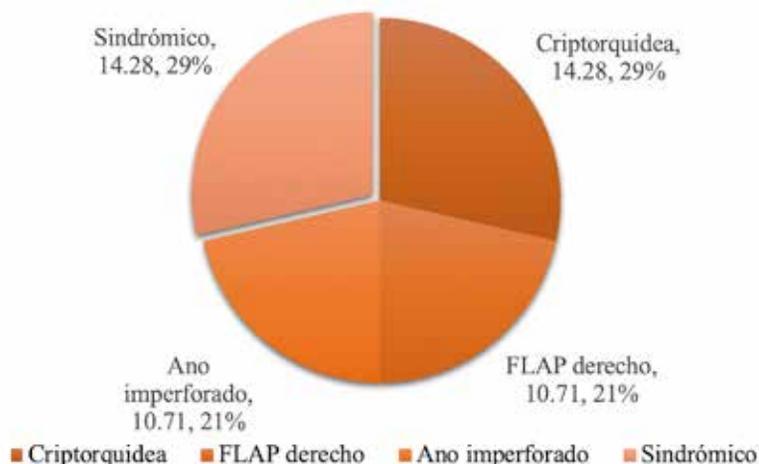
Fuente: Elaboración propia

En relación a los casos coexistentes con otras AC, se observó su presencia en cromosomopatías, como síndrome de Down en 2 casos (7,14%), 2 (7,14%) síndrome de Patau. 4 casos (14,28%) se presentaron junto a criptorquidea, 3 (10,71%) junto a fisuras labiopalatinas unilaterales, 3 (10,71%) junto a malformaciones anorectales, y 4 casos de hidrocefalia (como consecuencia). Figura 4.

En relación a secuencias malformativas se evidenció la presencia de 3 casos de pie equino varo representando el 5.45% de DTN aislados.

Por último, se analizó la edad materna con una media de 28,09 años (IC:95% [26.48-29.70]) de edad, considerando edad materna avanzada (>35 años) 10 casos (14.49%), edad materna joven (<20 años) 13 casos (18,84%), 46 casos (70%) situado entre los 21 a 35 años.

FIGURA 4. FRECUENCIA DE DTN ASOCIADOS 2008-2017



Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

En el presente estudio se describen algunas características epidemiológicas de los DTN en un periodo de 10 años en población paceña, datos que fueron tomados del Hospital de la Mujer por medio del Centro de Registro y Vigilancia de Anomalías Congénitas del Instituto de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. Considerando que ésta AC es

identificable al nacimiento es objeto de numerosas investigaciones en busca de los probables factores de riesgo asociados, en este sentido existen estudios sobre DTN en varias poblaciones del mundo, sin embargo, pocos se han llevado a cabo en población boliviana^(2,19).

Para la elaboración de la presente discusión, se han tomado en cuenta datos recabados por ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de

Malformaciones Congénitas), en años 1995-2008, como principal parámetro regional, donde se establece que la Tasa global de malformaciones congénitas fue de 18.8/10.000 RN, presentando a Bolivia una frecuencia de 1,8% del total de RN (13), en paralelo a lo evidenciado por nuestro equipo investigador; 21.83/10.000 RN del total de RN (2.2%) en el Hospital de la Mujer, en períodos entre 2008-2017, sin embargo, caben recalcar dos factores; sólo evidenciamos los datos presentes en un Hospital del país, no así del territorio completo y es probable que se presente subregistro o sesgo de registro por parte del sistema evaluado. Según los datos proporcionados por ECLAMC, entre los años 1995-2008, la tasa global de malformados (número de malformados en relación al total de recién nacidos en Bolivia) fue de 1.8%, dato similar a lo obtenido en el presente estudio, (2.2%). Según el mismo estudio, el porcentaje total de mortinatos en Bolivia durante dicho periodo fue del 2.2%; durante los últimos 10 años en el Hospital de la Mujer en la ciudad de La Paz, se ha visto un total de 3.3% total de mortinatos.

Múltiples trabajos de investigación relacionados al estudio de los DTN en otras poblaciones establecen que, dichas alteraciones congénitas están, en mayor frecuencia asociadas a muerte fetal (11,20) en el presente estudio, se ha demostrado menor frecuencia de mortinatos con DTN, en contraposición a lo evidenciado por Martínez Frías y colaboradores; con un 20.80% según la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas⁽²⁰⁾.

De la misma forma, existen variaciones en relación a la tasa de prevalencia de anencefalia en nuestro medio en comparación a otros territorios, evidenciamos una tasa de prevalencia de 1.20/10.000 RN en el Hospital de la Mujer en periodos ya descritos, en paralelo a lo publicado por Eduardo Navarrete Hernández et al, (Prevalencia de malformaciones congénitas registradas

en el certificado de nacimiento y de muerte fetal. México, 2009-2010) con una tasa de 2.1/10.000 RN en México y 1.6/10.000 RN en Costa Rica (14), y con el estudio multipoblacional ECLAMC (1995-2008), donde hay una variación significativa⁽¹³⁾. Así mismo, podemos realizar la comparación con diferentes territorios de África, donde se establece una PN de 1.4/1000 RN como resultado de un metaanálisis llevado a cabo por Oumer M, et al⁽²¹⁾.

Por otro lado el tipo de DTN más frecuente fue mielomeningocele (52,17%), relacionado a los datos recabados por Manuel Pantoja Ludueña y colaboradores, quienes afirman la frecuencia elevada de dicha variedad en nuestro medio y establecen un 2.1% del total de pacientes hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", La Paz, Bolivia en el período entre 1993-2002⁽¹⁶⁾, dato similar a lo observado por López de Lara et al (Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre enero de 1983 y junio de 2005)⁽³⁾.

Cabe recalcar la asociación de DTN con síndromes genéticos; según los resultados obtenidos en el Hospital Clínico San Carlos en Madrid, existía una asociación del 27%, (10 RN), 2 de ellos asociados a Síndromes (20%); Síndrome de Edwards y Secuencia de Potter respectivamente, los siguientes tres presentaban alteraciones del macizo facial, uno de ellos asociado a onfalocelo. También se registró agenesia renal unilateral, atresia esofágica, atresia de la válvula pulmonar, Malformación de Chiari como la malformación más frecuente (48,6%) y tres casos polimalformativos no catalogados, con un total de 80% de asociación a malformaciones estructurales y un 73% de DTN aislados (5), en contraposición, según Martínez Frías et al, en el 79,36% de los casos este defecto fue el único presente en el recién nacido (aislados), un 14,97% fueron polimalformados, y un 5,67% asociados a síndromes, datos congruentes al presente estudio con un total de DTN asociados 20,29%,

(en contraposición a lo expuesto previamente) asociados a criptorquidea, FLAP derecho, y ano imperforado. En relación a su asociación a Síndromes CROMOSÓMICOS; Trisomía 21 (Síndrome de Down) y junto a Trisomía 13 (Síndrome de Patau) y 79,71% aislados.

Bajo ciertos parámetros, se presenta a los DTN como una anomalía más frecuente en el sexo femenino, establecido por López de Lara et al con una frecuencia del 70.3%⁽³⁾, y por Sandberg et al, Bender et al, Martin et al y Lemire et al. con frecuencia oscilante al 65%^(12,22-25) y una frecuencia en el sexo masculino de 35%, dato confirmado por Chávez-Corral con el 85%⁽¹²⁾ de los casos de DTN de sexo femenino, a diferencia de lo descrito en el presente estudio; con un 59.42% de frecuencia en el sexo masculino y apenas un 40.58% perteneciente al sexo femenino, resultados que no llevan concordancia a las teorías embriológicas clásicas; que describen embriones machos de ratón, en los que el desarrollo del blastocisto hasta la neurulación era más rápida en comparación con embriones hembras, debido a que las células del embrión macho tienden a migrar más rápido y al momento de la neurulación hay suficientes células en los pliegues neurales para llevar a cabo un cierre normal del tubo neural, esto podría explicar la predisposición del género femenino para estos defectos⁽²⁶⁾. Así mismo, en otros mamíferos se ha reportado que la neurulación primaria es más tardía en el sexo femenino, aunque no se conoce la causa, por lo que el embrión femenino es más susceptible durante este período^(12,26-28).

La llamativa diferencia encontrada, podría sugerir la presencia de una carga genética cuantitativamente mayor (propia de la población estudiada) en la etiología de los DTN en nuestro medio, ya que cuando las condiciones multifactoriales como los DTN afectan al sexo menos frecuentemente descrito, se puede asumir un peso mayor de los factores genéticos en relación a factores

ambientales, siguiendo conceptos de heredabilidad y la teoría del umbral para este modo de herencia, sin embargo, somos conscientes que se requiere un tamaño de muestra mayor para arribar a conclusiones más certeras.

Al realizar un análisis por separado por cada tipo de DTN, se pudo observar que el sexo masculino no es predominante en todos ellos, siendo más frecuente únicamente en mielomeningocele y anencefalia, en contraposición a lo reportado por Jufen Liu et al (29), quienes demostraron mediante un estudio entre los años 1993 y 1996 en 21 países del norte y sur de China; además de alta prevalencia de DTN en el sexo femenino, alta prevalencia de anencefalia y encefalocele en el mismo y espina bífida con elevada prevalencia femenina. Datos similares fueron introducidos por Jufen Liu et al, mediante un estudio tomado entre los años 2003-2004 y los años 2011-2016⁽³⁰⁾, con alta prevalencia de casos de espina bífida y anencefalia en recién nacidos del sexo femenino, talos conclusiones inequívocamente establecen hipótesis a plantear en un futuro. Cabe recalcar que se utilizaron las tasas absolutas previas a la administración de ácido fólico para la comparación con nuestros resultados, debido a la ausencia de esa variable en los registros de nacimiento.

De la misma manera, se establece el gran número de recién nacidos cuyos grupos etarios maternos oscilan entre 21-35 años (70%), respaldando lo estipulado en precedentes estudios, tal como lo observó Lopez de Lara et al⁽³⁾, estableciendo un 54% en madres en edades 25-34 años, y de acuerdo al Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones; mismo que establece un promedio de 68.9% en madres cuyas edades oscilan entre 20-34 años. Esto podría significar que, si bien la edad materna es un factor de riesgo presente, no es el único a analizar.

Por último, dejamos a disposición del lector, las variaciones existentes

en países circundantes, gracias al diagnóstico prenatal, posiblemente tomado como un factor preponderante, el cual disminuye en gran cantidad el número de recién nacidos con Anomalías Congénitas, dicho factor se adiciona al subregistro y posibles sesgos de registro

Así como considerar la fortificación con ácido fólico de las harinas por el Decreto Supremo N° 24420 y la prescripción de ácido fólico periconcepcional en el primer trimestre de la gestación como variables que se debe estudiar a futuro en la epidemiología de esta anomalía congénita.

RECOMENDACIONES

Se observa que en el actual sistema de registro no se recabaron factores de riesgo para DTN, como; uso de fármacos (anticonvulsivos), ingesta de alcohol y/o drogas, enfermedades crónicas, historia genética familiar (agregación familiar), obesidad de la gestante, exposición paterna a agentes químicos, diabetes pregestacional, número de gesta, condición al nacimiento (mortinato vs. óbito), variables útiles para realizar un estudio epidemiológico. Se recomienda tomar en cuenta dichas variables debido a una clara necesidad de reestructuración integral del sistema de registro de nacimientos, con el objetivo de obtener tasas de prevalencia fidedignas que permitan tomar las medidas necesarias.

REFERENCIAS

1. Copp AJ, Greene NDE. Neural tube defects--disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2013;2(2):213-27.
2. Pantoja Ludueña M, Mazzi Gonzales de Prada E. Características clínicas de recién nacidos internados por mielomeningocele en el Hospital del Niño «Dr. Ovidio Aliaga Uría». 1993 2002. *Rev Soc Boliv Pediatría.* agosto de 2003;42(3):160-5.
3. Lopez de Lara D, Arruza Gómez L, Villar Villar G. Defectos del tubo neural: epidemiología y factores perinatales asociados en fetos y recién nacidos*. *Acta Pediátrica Esp.* 2008;66(9):445-51.
4. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante GP, Finnell RH. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. *Birth Defects Res.* 15 de noviembre de 2019;111(19):1455-67.
5. González González AI, García Carballo M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. *Medifam.* abril de 2003;13(4):69-74.
6. Blencowe H, Kancharla V, Moorthie S, Darlison MW, Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci.* febrero de 2018;1414(1):31-46.
7. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PloS One.* 2016;11(4):e0151586.
8. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra M da G, Nazer-Herrera J, Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A.* 1 de diciembre de 2003;123A(2):123-8.
9. Nazer H J, Cifuentes O L. [Effects of wheat flour fortification with folic acid on the prevalence of neural tube defects in Chile]. *Rev Med Chil.* junio de 2013;141(6):751-7.
10. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients.* marzo de 2011;3(3):370-84.
11. Sandi GF. Defectos del Tubo Neural: Factores de Riesgo Etiológico. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD.* 2019;9(1):65-71.
12. Chávez-Corral DV, López-Serna N, Levario-Carrillo M, Sanín LH. Defectos del Tubo Neural y de Labio y Paladar Hendido: un Estudio Morfológico. *Int J Morphol.* diciembre de 2013;31(4):1301-8.

13. Nazer H J, Cifuentes O L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Rev Médica Chile*. enero de 2011;139(1):72-8.
14. Navarrete Hernández E, Canún Serrano S, Reyes Pablo AE, Sierra Romero M del C, Valdés Hernández J. Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal: México, 2009-2010. *Bol Méd Hosp Infant México*. 2013;70(6):499-505.
15. ICBDSR. Annual Report, 2011 with Data for 2009. Centre of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and ...; 2011.
16. Canfield MA, Mai CT, Wang Y, O'Halloran A, Marengo LK, Olney RS, et al. The Association Between Race/Ethnicity and Major Birth Defects in the United States, 1999-2007. *Am J Public Health*. 2014;104(9):e14-23.
17. Sanabria Rojas HA, Tarqui-Mamani CB, Arias Pachas J, Lam Figueroa NM. Impacto de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en los defectos del tubo neural, en Lima, Perú. *An Fac Med*. 2013;74(3):175-80.
18. Acevedo CR, Anzueto ER, Mendez AG. Prevalencia de anomalías congénitas mayores externas, en recién nacidos atendidos en hospitales nacionales y regionales de Guatemala 2001-2003 [Undergraduate]. [Guatemala]: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2004.
19. Valenzuela JJP, Aponte WAT, Aponte MLT. Malformaciones del sistema nervioso central anencefalia y encefalocele: Reporte de dos casos. *Luz Vida Rev Méd-Científica*. 2011;2(1):55-8.
20. Martínez-Frías ML. Síndromes con defectos del tubo neural: análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatría*. 1996;45(3):276-80.
21. Oumer M, Kibret AA, Girma A, Tazebew A, Silamsaw M. Prevalence of anencephaly in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 9 de diciembre de 2021;11(1):23707.
22. Sandberg DJ, Magee WP, Denk MJ. Neonatal cleft lip and cleft palate repair. *AORN J*. marzo de 2002;75(3):490-8; quiz 501-4, 506-8.
23. Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs*. agosto de 2000;15(4):242-9.
24. Martin A, Enguidanos M. Lumbosacral myelomeningocele. *Rev Pediatr Atención Primaria*. 2001;3:403-9.
25. Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA*. 22 de enero de 1988;259(4):558-62.
26. Seller MJ. Neural tube defects and sex ratios. *Am J Med Genet*. marzo de 1987;26(3):699-707.
27. Antony AC, Hansen DK. Hypothesis: folate-responsive neural tube defects and neurocristopathies. *Teratology*. julio de 2000;62(1):42-50.
28. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet*. 1 de octubre de 1993;47(5):723-43.
29. Liu J, Xie J, Li Z, Greene NDE, Ren A. Sex differences in the prevalence of neural tube defects and preventive effects of folic acid (FA) supplementation among five counties in northern China: results from a population-based birth defect surveillance programme. *BMJ Open*. 2018;8(11):e022565.
30. Liu J, Li Z, Ye R, Liu J, Ren A. Periconceptional folic acid supplementation and sex difference in prevention of neural tube defects and their subtypes in China: results from a large prospective cohort study. *Nutr J*. 12 de diciembre de 2018;17(1):115.