

## DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN RECIÉN NACIDOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN – ESSALUD, LIMA 2005-2012

### NEURAL TUBE DEFECTS IN INFANTS TREATED IN THE NATIONAL HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN - ESSALUD LIMA 2005-2012

Milagros Dueñas Roque(1), Gloria Campoverde Ávila(2), Miriam Soria Chavarri(3), Carmen Miyasato Miyasato(4)

(1) Médico Asistente, especialista en Genética Médica. Servicio de Genética. Hospital Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud.

(2) Jefe del Departamento de Anatomía Patológica. Servicio de Citopatología y Citogenética. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud.

(3) Médico Asistente, especialista en Genética Médica. Servicio de Citopatología y Citogenética. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud.

(4) Médico Gerente de la Red Asistencial Almenara. Servicio de Citopatología y Citogenética. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud

#### RESUMEN

**Introducción:** Los defectos del tubo neural son una de las malformaciones congénitas más frecuentes cuya incidencia a nivel mundial se estima en 1 de cada 1000 nacidos vivos. El objetivo fue describir las características de los recién nacidos con defectos del tubo neural (DTN) en un hospital referencial de la ciudad de Lima. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo-retrospectivo en recién nacidos con DTN atendidos en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el período 2005-2012. Se recolectó la información a partir de la revisión de historias clínicas. Los datos fueron vaciados y analizados con el programa SPSS v17. **Resultados:** Se registraron 63 casos. La espina bífida fue el DTN más frecuente seguido de cefalocele y anencefalia. El 95% de los casos de DTN fue no sindrómico. El mielomeningocele fue el DTN más frecuente (64%), su localización más frecuente fue la lumbosacra (60%) y se asoció a hidrocefalia y paraparesia en más del 90% de los casos. Otros problemas encontrados en pacientes con mielomeningocele fueron: infecciones urinarias recurrentes, vejiga neurogénica, escoliosis, hemivértebras, reflujo vesicoureteral, ectasia pielocalicial/hidronefrosis, enfermedad renal crónica, coxa valga/dislipasia congénita de cadera y malformaciones del sistema nervioso central. El cefalocele representó el 11% de los defectos del tubo neural, su localización más frecuente fue occipital (58%) y se asoció a hipertonia, estrabismo y microcefalia. **Conclusiones:** Los DTN presentan una morbilidad y discapacidad crónica importantes, por lo que requieren un manejo multidisciplinario. La prevención con la suplementación periconcepcional de ácido fólico es la medida más eficaz para su prevención.

**Palabras Clave:** Defectos del Tubo Neural, Mielomeningocele, Encefalocele, Malformación congénita.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Neural tube defects are one of the most common congenital malformations. The worldwide incidence is estimated at 1 in 1000 newborns. The main goal of the study was to describe the clinical features of infants affected of neural tube defects (NTDs) in a reference hospital in Lima. **Material And Methods:** Retrospective descriptive study in newborns with NTD, at the Guillermo Almenara Irigoyen Hospital during the period 2005-2012. Information from the medical record was collected. The data was analyzed in the Microsoft Excel program. **Results:** We collected 63 cases. Spina bifida was the most frequent defect, followed by cephalocele and anencephaly. The 95% of cases were non-syndromic NTD. Myelomeningocele was the most common NTD (64%), the most frequent location was the lumbosacral (60%) and it was associated with paraparesia and hydrocephalus in 90% of cases. Other problems detected in patients with myelomeningocele were: recurrent urinary tract infections, neurogenic bladder, scoliosis, hemivertebrae, vesicoureteral reflux, pielocalicial / hydronephrosis ectasia, chronic renal disease, coxa valga / hip dysplasia and congenital malformations of the central nervous system. The cephalocele represented 11% of neural tube defects, the most common location was occipital (58%) and it was associated with hypertonia, strabismus, and microcephaly. **Conclusions:** NTD exhibit significant morbidity and chronic disability, thus requiring multidisciplinary management. Prevention with periconceptual folic acid supplementation is the most effective prevention measure.

**Keywords:** Neural tube defects, myelomeningocele, encephalocele, congenital malformation.

#### INTRODUCCIÓN

Los defectos del tubo neural (DTN) son un grupo de malformaciones congénitas producidas por una falla en el proceso de neurulación durante el desarrollo embrionario, alrededor de la tercera a cuarta semana post-concepcional (1).

Representan una de las malformaciones congénitas severas más frecuentes en recién nacidos y una causa importante de morbilidad y mortalidad neonatal. La incidencia mundial es de 1 en 1000 nacidos vivos, pudiendo variar en función del área geográfica, el tiempo y ciertas características demográficas maternas. En el Perú se ha reportado una incidencia global de defectos del tubo neural de 1 en 1000 nacidos vivos, siendo de 8,3/10 000 para la espina bífida, 5,1/10 000 para la anencefalia y 0,2/10 000 para el encefalocele (2,3).

La etiología es multifactorial, producto de la interacción de múltiples genes con los factores ambientales (figura 1). Los factores genéticos juegan un rol importante, siendo el polimorfismo C677T del gen de la enzima metilentratrahidrofolato reductasa (MTHFR) y el polimorfismo A66G del gen de la metionina sintasa reductasa (MTRR), considerados como factores de riesgo materno para defectos del tubo neural. Se han postulado otros genes candidatos, relacionados con el metabolismo del ácido fólico. Los factores ambientales documentados incluyen diferencias geográficas, socioeconómicas y raciales (4,5,6). La diabetes materna ha sido implicada como el segundo factor causante de

DTN, probablemente después de la deficiencia de ácido fólico. Otros factores de riesgo reportados son el uso de drogas antiepilépticas, la edad materna extrema, la presencia de síndrome metabólico y obesidad materna, fiebre durante el primer trimestre, bajo nivel socioeconómico y consumo de alcohol y tabaco (5,7).

Los defectos del tubo neural se clasifican de acuerdo a su localización y severidad en anencefalia, cefalocele y espina bífida, esta última incluye el meningocele, el mielomeningocele. La anencefalia es causada por una falla en la fusión de la porción craneal del tubo neural, con la resultante ausencia total o parcial del cerebro neurocráneo y piel. La espina bífida es causada por una falla en la fusión de la porción caudal del tubo neural y la posterior herniación de los elementos vertebrales. El mielomeningocele o también llamado espina bífida quística, es el tipo más común de espina bífida (90%), consiste en la herniación de meninges y médula espinal a través del defecto espinal. Su localización más frecuente es la región lumbosacra y se asocia con frecuencia a malformación de Arnold Chiari tipo II con la consiguiente hidrocefalia. El meningocele consiste en la herniación sólo de las meninges y no de la médula espinal, puede contener algunos elementos neurales como raíces nerviosas y se encuentra cubierto con piel normal. El cefalocele es una lesión quística craneal que contiene la herniación de meninges y parte del cerebro (encefalocele o meningoencefalocele) o sólo meninges (meningocele craneal) a través de un defecto en el cráneo, generalmente se ubica en la línea media y se localiza con

frecuencia en el área occipital. Existen otras formas menos frecuentes y más complejas como la craneoquisquis (anencefalia con espina bífida contigua) y la iniencefalia caracterizada por una marcada retroflexión de la espina cervical y ausencia de cuello, pudiendo o no estar acompañada de encefalocele o espina bífida posterior (figura 2) (1).

La mayoría de los DTN son de ocurrencia esporádica, con un patrón de herencia multifactorial o poligénico. Existen DTN asociados a otros síndromes genéticos (DTN sindrómicos), entre ellos anomalías cromosómicas, como la trisomía 21, 13 y 18, entre otros, pero que representan menos del 10% del total (8).

El costo social y económico en este tipo de defectos es alto, pues en la mayoría de los casos requieren de intervenciones tempranas, manejo de complicaciones y terapia física permanente (3,9).

Está demostrado que la suplementación con ácido fólico en forma preconcepcional y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo y la recurrencia de DTN, pudiendo prevenir hasta el 70% de los defectos del tubo neural no sindrómicos con una dosis de 0.4mg diaria. Los programas de fortificación obligatoria han reducido substancialmente la incidencia de DTN en Estados Unidos y Canadá (5,10,11).

El objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas de los recién nacidos con defectos del tubo neural atendidos en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud, Lima en el período 2005-2012, dado que los defectos del tubo neural representan una de las malformaciones congénitas más frecuentes, y constituyen un problema de salud pública que repercute notoriamente en la familia y la sociedad, puesto que su tratamiento y el manejo de las secuelas generan un alto gasto en salud. Asimismo, las consecuencias en la familia y en el paciente que padece la enfermedad son importantes en razón al tiempo, gasto y dependencia del paciente, pues los pacientes son usuarios crónicos de los servicios asistenciales del hospital, requieren más de una intervención quirúrgica y controles médicos periódicos multidisciplinarios, además de hospitalizaciones por aparición de alguna complicación por la misma enfermedad en el transcurso de su desarrollo (9).

**MATERIAL Y METODO**

El presente estudio es de tipo descriptivo y el diseño retrospectivo y transversal. La población de estudio estuvo constituida por el total de pacientes con defectos del tubo neural atendidos en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el período 2005-2012. Posterior a la aprobación del estudio por el comité de Investigación del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. Se coordinó con la Oficina de Estadística e Informática, para la obtención del marco muestral, mediante la búsqueda depacienteen el sistema de gestión hospitalaria. Los criterios de búsqueda fueron pacientes hospitalizados y dados de alta con diagnóstico CIE-10 entre los códigos Q00-Q07. Se revisaron las historias y se seleccionaron aquellos casos con diagnóstico de defecto del tubo neural confirmado. Se excluyeron los casos cuyas historias clínicas no se encontraron o cuya información clínica estuvo muy incompleta. Los casos registrados fueron un total de 67, los mismos que fueron considerados para el análisis. Las variables de estudio fueron: tipo de defecto del tubo neural, edad materna, grado de instrucción, número de gestación, peso del recién nacido, edad gestacional, localización del defecto, anomalías y complicaciones asociadas. Para el recojo de la información se utilizó una ficha de recolección de datos de elaboración propia, donde se incluyeron las variables de estudio. Los datos fueron vaciados al programa Excel y posteriormente analizados. Para la descripción de los datos cuantitativos se utilizó medidas de tendencia central y de dispersión, mientras que para

los datos cualitativos se utilizó tablas de doble entrada.

**RESULTADOS**

Durante los cuarenta años de estudio (1972 a 2011) en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, egresaron 19 276 niños menores de 15 años del Servicio de Pediatría, de los cuales 923 presentaron el diagnóstico de Tuberculosis, teniendo una frecuencia global para este periodo de 4,8 por 100 egresos; esta frecuencia fue mayor en el tercer quinquenio durante los años 1982 a 1986 con 9,6% y menor en el último quinquenio durante los años 2007 a 2011 con 0,4%. La frecuencia más elevada se presentó en el año 1986 con 12,2% que corresponden a 62 casos, observándose una reducción progresiva y marcada a partir del año 1986 (Tabla y Figura 1).

Se registraron 63 casos de los cuales el 48% (30/63) correspondieron al sexo masculino y el 52% (33/63) al sexo femenino. El defecto del tubo neural más frecuente fue el mielomeningocele (64%), seguido de meningocele (22%), encefalocele (11%) y anencefalia (3%) (Figura 3).

La edad de la madre, predominó en el rango de 30 a 39 años (64%). El nivel de instrucción de la madre fue superior en la mayoría de los casos (47%) y seguido de instrucción secundaria (43%). El 30% fueron producto de primera gestación. La mayoría era producto de segunda gestación (38%). El peso del recién nacido fue adecuado en el 77% de los pacientes. El bajo peso al nacer y la macrosomía estuvieron presentes en el 13 y 10% respectivamente. El 56% de los recién nacidos fueron a término y el 21% pre-término (Tabla 1).

De acuerdo al tipo de lesión: El cefalocele (7/63), la localización más frecuente fue la occipital (58%), seguido de nasoetmoidal (14%), frontoparietal (14%) y frontal (14%). En los casos de mielomeningocele (40/63), la localización en orden de frecuencia fue lumbosacra (60%), dorsolumbar (25%) y lumbar (15%). En los casos de meningocele (14/63), el orden de localización fue lumbosacra (79%), sacra (14%) y lumbar (7%) (Tabla 2).

Los problemas asociados al mielomeningocele fueron hidrocefalia en el 98% (39/40), paraparesia en el 95% (38/40) y pie bot en el 73% (29/40). Mientras que el meningocele se asoció a paraparesia en el 14% (2/14) y pie bot en el 7% (1/14), ningún caso se asoció a hidrocefalia (Figura 4).

En la tabla 3 se describen otros problemas asociados a meningocele y mielomeningocele. Entre ellos se detectaron lipoma intraraquídeos, anomalías deltracto genitourinario, anomalías esqueléticas, anomalías gastrointestinales, anomalías del sistema nervioso, entre otros. El 95% de los casos de DTN fueron no sindrómicos. El 5% restante se asociaron a displasia espondilocostal, un defecto genético caracterizado por la presencia de malformaciones vertebrales y costales severas. Respecto a los cefaloceles, los problemas asociados estuvieron presentes en el 71% de los pacientes. La hipertonia y el estrabismo se reportaron en el 43% (3/7), la microcefalia en el 29% (2/7). Otros defectos asociados fueron dismorfia facial (1/7) y micropene (1/7).

**FIGURA 1  
INTERACCIÓN GENES-AMBIENTE**

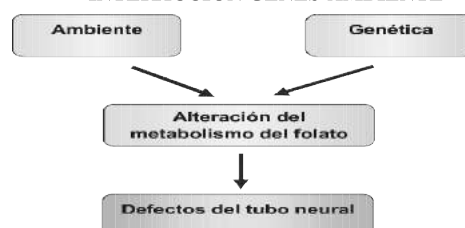


Figura 2  
Clasificación de los defectos del tubo neural

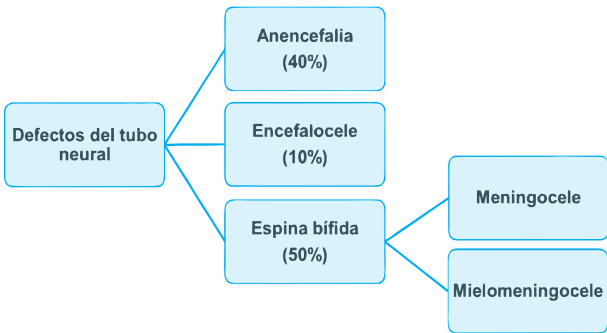


Figura 3  
Tipo de defecto del tubo neural

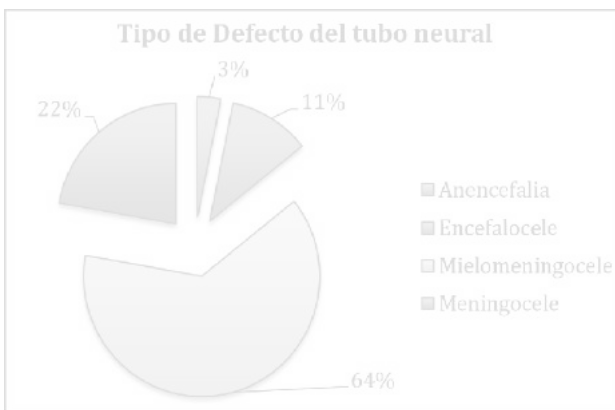


Tabla 1  
Características clínicas de los recién nacidos con defectos del tubo neural.

Características	Frecuencia (n=63)	Porcentaje
<b>Defectos del tubo neural</b>		
- Anencefalia	2	3%
- Encefalocele	7	11%
- Meningocele	14	22%
- Mielomeningocele	40	64%
<b>Sexo</b>		
- Masculino	30	44%
- Femenino	33	52%
<b>Edad Materna</b>		
- <20	2	4%
- 20-29	13	23%
- 30-34	23	41%
- 35-39	13	23%
- 40+	5	9%
<b>Grado de instrucción materno</b>		
- Primaria	4	9%
- Secundaria	19	43%
- Superior	21	47%
<b>Nro de gestación</b>		
- 1	17	30%
- 2	21	38%
- 3+	18	32%
<b>Peso de recién nacido</b>		
- <2500 gr	8	13%
- 2500-3999 gr	46	77%
- 4000+ gr	6	10%
<b>Edad gestacional</b>		
- < 37 semanas	11	21%
- 37-39 semanas	29	56%
- 40+ semanas	12	23%

Figura 4  
Problemas asociados a la espina bífida

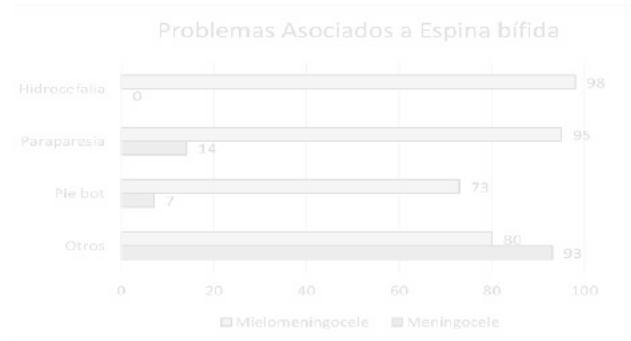


Tabla 2  
Localización del defecto encefalocele y espina bífida

Defecto del tubo neural	Frecuencia (n=63)	Porcentaje
<b>Encefalocele (7/63)</b>		
- Nasoetmoidal	1	14%
- Frontal	1	14%
- Frontoparietal	1	14%
- Occipital	4	58%
<b>Mielomeningocele (40/63)</b>		
- Dorsolumbar	10	25%
- Lumbar	6	15%
- Lumbosacro	24	60%
<b>Meningocele (14/63)</b>		
- Lumbar	1	7%
- Lumbosacro	11	79%
- Sacro	2	14%

Tabla 3  
Otros problemas asociados a Espina bífida

Otros problemas asociados	Meningocele (n=14)		Mielomeningocele (n=40)	
	Nro.	%	Nro.	%
Lipoma intraraquídeo	10	71	0	0
<b>Anomalías Genitourinarias</b>				
ITU recurrente	5	36	9	23
Vejiga neurogénica	6	43	20	50
Reflujo Vesicoureteral	2	14	1	3
Ectasia pielocalicial	4	29	11	28
Doble sistema pielocalicial	1	7	0	0
Riñón en herradura	0	0	2	5
Enfermedad Renal crónica	2	14	3	8
Criptorquidea	0	0	2	5
<b>Anomalías Esqueléticas</b>				
Escoliosis	5	36	9	23
Hemivértebra	1	7	3	8
Displasia espondilocostal*	0	0	2	5
Coxa valga - DCC <sup>1</sup>	2	14	12	30
Polidactilia	0	0	1	3
<b>Anomalías Neurológicas</b>				
Anclaje medular	3	21	2	5
Convulsiones	0	0	3	8
Otras Malformaciones SNC <sup>2</sup>	1	7	7	18
Hipoacusia coclear bilateral	0	0	1	3
<b>Anomalías Gastrointestinales</b>				
Reflujo gastroesofágico	0	0	1	3
Malformación anorrectal	0	0	1	3
Prolapso rectal	0	0	1	3
<b>Otros</b>				
Toxoplasmosis congénita	0	0	1	3
Hernia inguinal	0	0	1	3
Frenillo sublingual corto	0	0	1	3

\* Defecto del tubo neural sindrómico  
(1)Displasia congénita de cadera  
(2)Sistema nervioso central

Tabla 4  
Recomendaciones de estudio a paciente con Espina bífida

Estudio basal/seguimiento	Problema a evaluar
<b>Exámenes Auxiliares</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TAC/RMN cerebral</li> <li>✓ Rx columna</li> <li>✓ Sedimento urinario/urocultivo</li> <li>✓ US renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrocefalia</li> <li>Hemivértebras</li> <li>Infección urinaria</li> <li>Malformación renal/urinaria</li> </ul>
<b>Evaluaciones</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Neurología/Neurocirugía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit motor</li> <li>Hidrocefalia – Arnold Chiari II</li> <li>Convulsiones</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Urología/Nefrología</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunción del tracto urinario inferior</li> <li>Riesgo de ITU recurrente y,</li> <li>Enfermedad renal crónica</li> <li>Vejiga neurogénica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Medicina física</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit motor/lenguaje/ocupacional</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Soporte educativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Problema de aprendizaje</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Gastroenterología</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estreñimiento</li> <li>Incontinencia rectal</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Alergia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergia al látex</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Genética</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar presencia de dismorfas</li> <li>Asesoría genética a los padres</li> </ul>

DISCUSIÓN

Los defectos del tubo neural son una de las malformaciones congénitas más frecuentes en recién nacidos. En el mundo se estima una incidencia de 1 en 1000 nacidos vivos. En el Perú se han reportado tasas de incidencia de 1 – 1.4 en 1000 nacidos vivos (2)(12).

Estas malformaciones condicionan una mayor mortalidad, morbilidad y discapacidad en los afectados(13).

Estudios en diferentes países reportan una mayor tasa de ocurrencia de espina bífida seguido por anencefalia y finalmente cefalocele. En nuestro estudio el porcentaje de ocurrencia de espina bífida fue de 86%, seguido de cefalocele 11% y anencefalia 3%. Estos datos sin embargo podrían verse afectados por las dificultades para conseguir historias clínicas de pacientes fallecidos debido al tiempo transcurrido, dichos casos corresponderían en su mayoría recién nacidos con anencefalia(14).

Algunos estudios reportan una mayor incidencia de defectos del tubo neural en recién nacidos del sexo femenino, en el presente estudio la proporción 1:1.1 con ligero predominio del sexo femenino (14).

El rango de edad materna que predominó en el estudio fue el de 30 a 39 años (64%), siendo la mayoría de ellas multiparas. Nazer y col., han reportado que las madres menores de 19 años y las multiparas son un grupo de riesgo para defectos del tubo neural en los hospitales del ECLAMC – Chile. Vieira y col., realizaron un metanálisis concluyendo que hay una asociación entre edad materna aumentada y ciertas formas de defectos del tubo neural con un mayor efecto para espina bífida que para anencefalia. La espina bífida también parece estar asociada a edad materna menor de 19 años(14)(15).

El nivel de lesión del mielomeningocele en orden de frecuencia fue lumbosacro (60%), dorsolumbar (25%) y lumbar (15%), frecuencias semejantes a las reportadas en otros estudios. Los problemas asociados más frecuentes fueron:hidrocefalia (98%), paraparesia/parapleja(95%), pie bot (73%) y coxa vara/displasia congénita de cadera (30%). Se describen otras como anomalías del tracto genitourinario, anomalías esqueléticas, anomalías gastrointestinales y anomalías del sistema nervioso, presentes también en nuestro estudio(12)–(16).

El meningocele se asoció en menor porcentaje a otras complicaciones y en ningún caso a hidrocefalia, entre los problemas asociados la paraparesia y el pie botestuvieron presentes en el 14% y 7% respectivamente. La frecuencia de localización fue similar a la hallada en el mielomeningocele, predominando la lumbosacra (79%).

La localización más frecuente del cefalocele fue la occipital (58%), como lo reportado en la literatura, seguido de nasotmoidal (14%), frontoparietal (14%) y frontal (14%). Los problemas asociados presentes fueron la hipertonia, el estrabismo y la microcefalia(1).

En general, los defectos del tubo neural, se presentan en forma no sindrómica, es decir, no asociados a una entidad genética reconocible, sin embargo, pueden estar asociados a otros defectos congénitos, por lo que se considera necesario realizar las evaluaciones basales y de seguimiento recomendadas para poder identificar dichos defectos en forma temprana, brindarles un tratamiento adecuado, y de esta manera poder evitar o reducir la ocurrencia de complicaciones (Tabla 4).

Idealmente, todo paciente con una malformación congénita mayor, como los defectos del tubo neural, debe ser derivado a la consulta de genética para evaluación y asesoría genética a los padres, en donde se discute aspectos relacionados a la enfermedad, diagnóstico, pronóstico y riesgos de recurrencia en la familia.

El pronóstico de los pacientes con defectos del tubo neural dependerá del tipo y severidad de la lesión. La *anencefalia*, es incompatible con la vida, y el recién nacido fallece en las primeras horas de vida. El *meningocele*, *mielomeningocele* y *cefalocele*, en lamayoría de los casos son crónicas y generan discapacidad, y por enderequieren un manejo multidisciplinario que incluya las especialidades de pediatría, neurología, neurocirugía, nefrología, urología, gastroenterología, genética y medicina física.

El riesgo de recurrencia estimado para cualquier tipo de defecto del tubo neural en el producto del embarazo siguiente es de aproximadamente el 5%, riesgo que se incrementa cuando el número de hermanos afectados aumenta (14).

El diagnóstico prenatal es posible, utilizando la combinación de ultrasonografía (US) y dosaje de alfafetoproteína (AFP) sérica en la gestante. La AFP se encuentra elevada durante el segundo trimestre del embarazo en aproximadamente el 80% de las gestantes con un feto con espina bífida abierta (5).

Se ha demostrado que la administración periconcepcional de 0.4mg (400 µg) diarios de ácido fólico previene la ocurrencia del 50% de los defectos del tubo neural y hasta el 70% de las recurrencias en parejas con un hijo previo con defecto del tubo neural, si la dosis es 10 veces mayor (4 mg). Sugiriéndose el consumo de ácido fólico al menos 3 meses antes y los 3 primeros meses del embarazo (5)(14).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Health DFWAP of M and of EBUS of M and S of P. Neural Tube Defects: From Origin to Treatment: From Origin to Treatment. Oxford University Press; 2005. 432 p.
2. Tarqui-Mamani C, Sanabria H, Lam N, Arias J. Incidencia de los defectos del tubo neural en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. Rev Chil Salud Pública [Internet]. 2010 [cited 2014 Sep 8];13(2). Available from: <http://www.meridional.uchile.cl/index.php/RCSP/article/viewArticle/614>
3. Blom HJ, Shaw GM, Heijer M den, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. Nat Rev Neurosci. 2006 Sep;7(9):724–31.
4. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero JF, Parra-Quezada M, Segura-Pineda M de J, Levario-Carrillo M, Sotelo-Ham EI. Deficiencia de folatos y su asociación con defectos de cierre del tubo neural en el norte de México. Salud Pública Méx. 1998;40(6):474–80.
5. Kumar P, Burton BK. Congenital Malformation. Evidence-Based Evaluation and Management. United States of America: The Mc- Graw-Hill Companies.; 2008. 390 p.
6. Yadav U, Kumar P, Yadav SK, Mishra OP, Rai V. Polymorphisms in folate metabolism genes as maternal risk factor for neural tube defects: an updated meta-analysis. Metab Brain Dis. 2014 Jul 9;
7. Lazareff JA. Neural Tube Defects. University of California Los Angeles, USA: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2011.
8. Greene NDE, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. Hum Mol Genet. 2009 Oct 15;18(R2):R113–29.
9. Rotter P K, Solís F F, González A M. Costos de atención en pacientes con mielomeningocele en los Institutos de Rehabilitación Infantil Teletón. Rev Chil Pediatría. 2007 Feb;78(1):35–42.
10. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet. 1991 Jul 20;338(8760):131–7.
11. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control. 1992 Sep 11;41(RR-14):1–7.
12. Cueva P. Prevalencia y factores de riesgo de defectos del Tubo Neural en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2003. Tesis para obtener título de especialista en Pediatría. Universidad San Martín de Porres. Lima, Perú.; 2003.
13. Ramírez-Espitia JA, Benavides FG, Lacasaña-Navarro M, Martínez JM, García AM, Benach J. Mortalidad por defectos del tubo neural en México, 1980-1997. Salud Pública México. 2003 Oct;45(5):358–64.
14. Nazer H J, López-Camelo J, Castilla EE. ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. Rev Médica Chile. 2001 May;129(5):531–9.
15. Vieira AR, Castillo Taucher S. Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espina bifida que anencefalia. Rev Médica Chile. 2005 Jan;133(1):62–70.
16. Salas AM, León BC, Jiménez GA, Ramírez JR. Epidemiología del mielomeningocele en niños menores de un año de edad en el Instituto Nacional de Pediatría. Rev Mex Med Física Rehabil. 2001;13:50–4.

## CORRESPONDENCIA:

Milagros M. Dueñas Roque  
milagrosariasela@gmail.com

Recibido: 09/05/2014

Aceptado: 06/06/2014