

# Comparación de las características epidemiológicas de los defectos del tubo neural clasificados según el fallo de los distintos puntos de cierre

A. Sanchís Calvo<sup>a</sup> y M.<sup>a</sup>L. Martínez-Frías<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

<sup>b</sup>Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III.

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. España.

## Objetivos

Estudiar las características epidemiológicas de los defectos del tubo neural (DTN) clasificados según la teoría del cierre múltiple del mismo e intentar relacionar distintos factores con el fallo de los distintos puntos de cierre.

## Material y métodos

Se han utilizado los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) relativos al período de abril de 1976 y abril de 1995. Durante este período se diagnosticaron 757 DTN de origen no sindrómico que se clasificaron en grupos de DTN según el fallo de los distintos puntos de cierre y analizado una serie de variables comparando los distintos grupos de DTN entre sí.

## Resultados y conclusiones

El 2,11 % de los DTN no sindrómicos recurren en los hermanos, pero la verdadera tasa de recurrencia en nuestro medio es más elevada, de 2,63 %, y es la que corresponde a las recurrencias observadas antes del año 1986, ya que a partir de entonces puede estar modificada por la posibilidad legal de aborto tras diagnóstico prenatal.

Los DTN clasificados según el fallo de los distintos puntos de cierre difieren entre sí en cuanto al peso y la mortalidad y en cuanto a su relación con el uso materno de ácido valproico y con la diabetes mellitus materna. Mientras el ácido valproico es más específico del fallo del cierre 1 y de la zona 1 + 5, la diabetes afecta preferentemente al cierre 4. Este punto de cierre 4 tiene condicionantes claramente genéticos; está afectado en síndromes génicos y los DTN por fallo de este cierre tienen predominio femenino, mayor número de abortos maternos y mayor recurrencia. Con frecuencia se presentan como polimalformados y tienen más malformaciones en familiares.

## Palabras clave:

*Defectos del tubo neural. Epidemiología del fallo de los distintos puntos de cierre del tubo neural.*

## COMPARISON OF THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEURAL TUBE DEFECTS CLASSIFIED ACCORDING TO FAILURE OF THE DIFFERENT POINTS OF CLOSURE

### Objectives

To study the epidemiological characteristics of neural tube defects (NTD) classified according to the theory of multi-site closure of the neural tube and to correlate several factors with the failure of different closure sites.

### Material and methods

We used the data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), collected from April 1976 to April 1995. During this time, 757 NTD of non-syndromic origin were diagnosed. These were classified into groups according to the failure of the point of closure and a range of variables were analyzed by comparing the different groups of NTD with each other.

### Results and conclusions

Among non-syndromic NTD, 2.11 % recurred in siblings. However, the real recurrence rate in our population is 2.63 %, which corresponds with the recurrence rate observed before 1986. From this year the recurrence rate was modified by the legal possibility of abortion after prenatal diagnosis.

The infants with NTD classified according to multi-site closure failure of neural tube differed in weight, mortality, maternal use of valproic acid, and maternal diabetes

**Correspondencia:** Dra. A. Sanchís Calvo.  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset.  
Juan de Garay, 21. 46017 Valencia. España.  
Correo electrónico: sanchis\_a@gva.es.

Recibido en junio de 2002.

Aceptado para su publicación en julio de 2002.

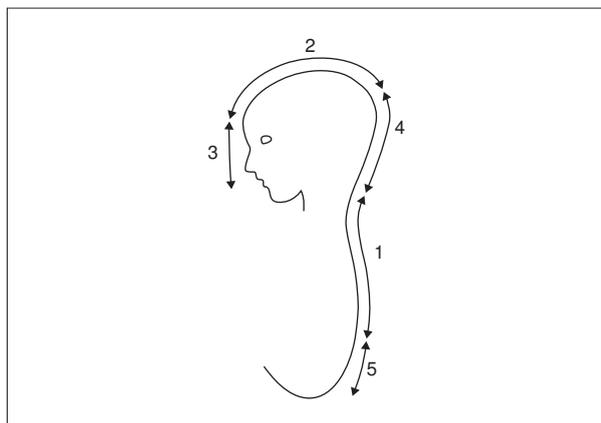
**mellitus. While valproic acid is more specific to failure of closure sites 1 and 1 + 5, maternal diabetes mellitus preferentially affects failure of closure site 4. Closure site 4 is clearly genetically determined: it is frequently observed in genetic syndromes, predominantly affects females and is associated with a higher rate of maternal abortions and higher recurrence. Moreover, it is frequently observed in infants with multiple congenital anomalies and is associated with a higher rate of malformations among relatives.**

**Key words:**

*Neural tube defects. Epidemiology of the multi-site closure failure of the neural tube.*

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, frente a la teoría del cierre único se ha afianzado la teoría del cierre múltiple del tubo neural<sup>1</sup>, estableciéndose 5 puntos de cierre en el humano<sup>2-4</sup>. Como se muestra en la figura 1 el cierre 1 comienza a nivel de los somitas 1-3 y procede bidireccionalmente; caudalmente progresa hacia el neuroporo posterior y forma la médula espinal. En sentido anterior el cierre llega más allá de las placodas óticas en el extremo posterior del



**Figura 1.** Cierre múltiple del tubo neural.

**TABLA 1. Clasificación por puntos de cierre de los grupos de estudio de defectos del tubo neural (síndromes excluidos)**

Grupo	Número de DTN	Porcentaje
1 (cierre 1)	206	27,21
2 (cierre 2 y 2 + 4)	209	27,61
3 (cierre 4)	52	6,87
4 (cierre 5 y 1 + 5)	216	28,53
5 (cierre 3 y otros)	53	7,0
6 (cierres discontinuos)	11	1,45
<b>Total</b>	<b>757</b>	<b>100,00</b>

DTN: defectos del tubo neural.

romboencéfalo. El cierre 2 se inicia en la porción cefálica en la unión del prosencéfalo y mesencéfalo y progresa en dirección bidireccional. Caudalmente el cierre prosigue hasta el fin del extremo anterior del romboencéfalo, mientras que en dirección rostral progresa sobre la porción anterior del prosencéfalo, donde se encuentra con la parte caudal del cierre 3. Este cierre 3 es unidireccional, adyacente al estomodeo y progresa caudalmente hasta encontrarse con el cierre 2. El cierre 4 se sitúa sobre el romboencéfalo, pero de forma diferente: los pliegues se aproximan pero no se fusionan como en los otros puntos, completándose el cierre por una membrana epitelial sobre esta área. El cierre 5 es el más caudal en la zona lumbosacra (entre L2-S2) y su fallo produce las espinas bifidas de esta localización. Últimamente se discute la existencia de este cierre 5 en el humano y se propone que es el extremo caudal del cierre 1 el que forma el neuroporo caudal, limitándose a 3 el total de cierres<sup>5</sup>. El cierre múltiple del tubo neural explica mejor no sólo los distintos tipos clínicos de DTN (anencefalia, espina bifida alta y baja, craneorraquisquisis y defectos discontinuos), sino también su heterogeneidad etiológica<sup>6,7</sup>. La demostración epidemiológica de diferencias entre ciertas variables y el fallo de los distintos puntos de cierre avalan la existencia de un control génico diferente para éstos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han utilizado los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) en el que se define como caso a todo recién nacido con algún defecto congénito, detectado en los primeros 3 días de vida. Para cada caso se selecciona un control que es el recién nacido del mismo sexo, nacido a continuación del caso y en la misma maternidad<sup>8</sup>. Entre marzo de 1976 y abril de 1995 el ECEMC ha diagnosticado 757 recién nacidos con un DTN de origen no sindrómico (génico o cromosómico) entre 784 recién nacidos con DTN sobre un total de 1.222.698 recién nacidos vivos. Siguiendo las propuestas de Van Allen et al<sup>2</sup> se han clasificado en 6 grupos de DTN como se indica en la tabla 1. Como puede observarse, el grupo 4 que incluye el fallo del cierre 5 y 1 + 5, es el más frecuente y representa el 28,53% de todos los DTN, seguido por el fallo de los cierres 2 y 2 + 4 (grupo 2) y el del cierre 1 (grupo 1) con el 27,61 y el 27,21%, respectivamente. Los DTN por fallo en dos cierres discontinuos son muy poco frecuentes, sólo el 1,45% del total.

En un primer paso se comparó el total de niños con DTN no sindrómicos con la población de controles respecto a un amplio grupo de factores que se han relacionado con los DTN en la bibliografía especializada. A continuación, se analizan los mismos factores comparando los distintos grupos de DTN entre sí. Se ha prescindido del grupo 6 (DTN por fallo de cierres discontinuos) dado su pequeño tamaño muestral. Se analizaron las siguientes variables:

1. *Características del recién nacido.* Peso en gramos, edad gestacional en semanas, sexo y mortalidad, referida a los primeros 3 días de vida. El sexo es la única variable que no se comparó con los controles sino con la proporción sexual (varones/mujeres) existente en la totalidad de la población controlada (1.222.698 recién nacidos vivos) que es de 1,06.

2. *Características de los padres.* Edad materna y edad paterna.

3. *Características relacionadas con la gestación.* Número de embarazos de la madre, incluido el del caso índice, superior a dos. Antecedente de aborto en algún embarazo previo. Gripe (definida por criterios clínicos)/ infección de vías altas materna en el primer trimestre de gestación y diabetes mellitus materna.

4. *Características familiares.* Antecedente de defectos congénitos de cualquier tipo en familiares de cualquier grado de parentesco. Existencia de DTN y de defectos congénitos distintos a un DTN en familiares de primer grado.

5. *Exposición prenatal a fármacos en el primer trimestre de gestación.* Ácido valproico, ácido fólico posconcepcional (en este período no se había iniciado aún la recogida de este dato en el período preconcepcional en los protocolos del ECEMC), hormonas sexuales, antibióticos y corticoides sistémicos, vitaminas posconcepcionales, hipotensores, diuréticos, vasodilatadores, antieméticos, antiinfecciosos ginecológicos, antiinflamatorios, anestésicos, analgésicos, psicodélicos. Para codificar los distintos fármacos se ha utilizado una modificación del sistema de clasificación del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas<sup>9</sup>.

Para llevar a cabo el análisis estadístico se han utilizado el cálculo de *odds ratio* (OR) para los factores de riesgo, el análisis de varianza (ANOVA) para efectuar la comparación de medias y el método de  $\chi^2$  para variables discontinuas.

## RESULTADOS

Del total de las variables indicadas en el apartado "Material y métodos", en las tablas 2 y 3 se señalan las que mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el total de los 757 niños con DTN con el total de controles. Los recién nacidos con DTN tienen menor edad gestacional media (38,2 semanas; DE, 3,3) y media de peso al nacer (2.771 g; DE, 787), diferencias estas estadísticamente significativas ( $p = 0,000$ ). La edad materna media fue significativamente superior (28 años; DE, 5,8) en los niños con DTN que en los controles. Entre los recién nacidos con DTN predominan las mujeres, con una proporción sexual (varones/mujeres) de 0,95, aunque no difería de manera significativa de la existente en la población general, que fue de 1,06. La mortalidad en los primeros 3 días de vida era lógicamente muy superior entre los pacientes con DTN que entre los controles ( $p = 0,000$ ). Las madres de los recién nacidos con DTN presentaron mayor número de gestaciones ( $p = 0,002$ ) y de abortos ( $p = 0,003$ ) que las de los controles. También tienen con más frecuencia gripe en el primer trimestre de gestación y diabetes mellitus, siendo las diferencias con las madres de los controles estadísticamente significativas ( $p = 0,04$  y  $p = 0,004$ ), aunque para la gripe el valor de  $p$  no es muy pequeño, por lo que no se puede ex-

TABLA 2. Características epidemiológicas del total de los defectos del tubo neural no sindrómicos: variables continuas

Variables continuas (medias)	Casos	Controles	p
Peso al nacimiento	2.771 (787)	3.304 (492)	< 0,0000
Edad gestacional	38,2 (3,3)	39,5 (1,8)	< 0,0000
Proporción V/M	0,95	1,06*	< 0,15
Edad materna	28 (5,8)	27 (5,3)	< 0,0000
Edad paterna	31 (6,2)	29 (5,8)	< 0,0000

\*Proporción sexual de la población general.

TABLA 3. Características epidemiológicas del total de los defectos del tubo neural no sindrómicos: variables discontinuas

Variables discontinuas	Casos		Controles		p	OR	IC
	Sí	No	Sí	No			
Mortalidad	266	462	2	726	0,000	209	51,13-1.219
Más de 2 embarazos	492	256	423	307	0,002	1,39	1,12-1,73
Aborto	128	362	75	344	0,003	1,62	1,16-2,27
Gripe	156	572	123	597	0,04	1,32	1,01-1,74
Diabetes	8	728	0	722	0,004	-	-
Malformaciones familiares	152	565	47	662	0,0000	3,79	2,66-5,47
DTN en familiares de primer grado	21	565	1	662	0,0000	24,61	3,90-1019
Otras malformaciones en familiares de primer grado	36	565	11	662	0,0000	3,83	1,89-8,42
Ácido valproico	13	708	0	701	0,0000	-	-

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; DTN: defectos del tubo neural.

**TABLA 4. Peso al nacimiento medio y edad gestacional media de cada uno de los grupos de defectos del tubo neural**

	Media	DE
Peso al nacimiento (g)*		
Grupo 1 (n = 199)	2.957	685
Grupo 2 (n = 187)	2.377	811
Grupo 3 (n = 45)	2.856	875
Grupo 4 (n = 218)	2.956	642
Grupo 5 (n = 43)	2.572	753
Edad gestacional (semanas)**		
Grupo 1 (n = 195)	38,5	2,6
Grupo 2 (n = 186)	37,8	4,4
Grupo 3 (n = 47)	37,8	3,7
Grupo 4 (n = 207)	38,4	2,6
Grupo 5 (n = 45)	37,7	3,7

\*ANOVA: 21,51; p < 0,001.

\*\*ANOVA: 1,60; p < 0,05.

Grupo 1: cierre 1; grupo 2: cierre 2 y 2 + 4; grupo 3: cierre 4; grupo 4: cierre 5 y 1 + 5; grupo 5: cierre 3 y otros; DE: desviación estándar.

**TABLA 5. Comparación de la mortalidad y proporción sexual de los grupos de defectos del tubo neural**

	Muertes		Proporción sexual V/M
	Sí (%)	No	
Grupo 1	20 (10,3)	174	1,02
Grupo 2			1,14
Grupo 3	23 (45,1)	28	0,59
Grupo 4	23 (10,6)	194	0,86
Grupo 5	19 (40,4)	28	1
	$\chi^2_3 = 60,09$		$\chi^2_4 = 5,30$
p	< 0,000		> 0,05

Grupo 1: cierre 1; grupo 2: cierre 2 y 2 + 4; grupo 3: cierre 4; grupo 4: cierre 5 y 1 + 5; grupo 5: cierre 3 y otros. V/M: varones/mujeres.

**TABLA 6. Comparación de las medias de edad gestacional, materna y paterna de los grupos de defectos del tubo neural**

	Edad materna (media)	Edad paterna (media)
Grupo 1	27,8 (5,5)	30,5 (5,6)
Grupo 2	27,6 (5,7)	30,7 (6,1)
Grupo 3	28,8 (6,9)	31,8 (6,6)
Grupo 4	28,4 (5,8)	31,5 (6,4)
Grupo 5	28,8 (5,7)	31,4 (7)
ANOVA	1,09	1,18
p	> 0,05	> 0,05

Grupo 1: cierre 1; grupo 2: cierre 2 y 2 + 4; grupo 3: cierre 4; grupo 4: cierre 5 y 1 + 5; grupo 5: cierre 3 y otros.

cluir que sea un resultado aleatorio. Trece madres del total de los 757 niños con DTN utilizaron ácido valproico durante el primer trimestre de gestación como tratamiento antiépiléptico frente a ninguna de las madres de

los controles (p = 0,0004). Los niños con DTN tenían más familiares con malformaciones que los controles (p = 0,000), y el antecedente de un DTN en un pariente de primer grado constituía el mayor riesgo de éste (OR, 24,61; IC, 3,9-1.019; p = 0,000).

Cuando se comparan los distintos grupos de DTN entre sí se observa que difieren en menos variables. La tabla 4 muestra que las diferencias entre los grupos en cuanto a la media del peso al nacimiento y de edad gestacional son estadísticamente significativas sólo para el peso (ANOVA: 21,51; p < 0,001). El grupo 2 (anencefalías) es el que presenta el peso inferior (2.377 g; DE, 811), seguido por el grupo 5 (cierre 3 y otros cierres). No hay diferencias estadísticas entre ellos respecto a la edad gestacional. Todos los grupos se encuentran en el rango del término. La edad gestacional media del grupo 5 (cierre 3 y otros) fue de 37,7 semanas (DE, 3,7) y la del grupo 3 (cierre 4) de 37,8 semanas (DE, 3,7), siendo ambos grupos los de menor edad gestacional.

En cuanto a mortalidad, la más elevada fue del 84,6%, que corresponde lógicamente a la del grupo 2 o anencefalías. Por ello, en la tabla 5 se compara la mortalidad de los grupos excluyendo el de los anencéfalos. La mortalidad del grupo 3 (fallo del cierre 4) y la del grupo 5 (fallo del cierre 3 y otros) son superiores, siendo estas diferencias entre los grupos 1, 3, 4 y 5 muy significativas ( $\chi^2_3 = 60,09$ ; p < 0,000). Las diferencias en cuanto al sexo (tabla 5) no llegan a ser estadísticamente significativas entre los grupos. No obstante, el grupo 3 (cierre 4) tiene una proporción sexual (varones/mujeres) de 0,59 y el grupo 4 (cierre 5 y 1 + 5) de 0,86. En ambos grupos predominan las mujeres, sobre todo entre los DTN por fallo del cierre 4. Los varones predominan en el grupo 1 (cierre 1) y en el grupo 2 (cierre 2 y 2 + 4), cuyas proporciones sexuales son de 1,02 y de 1,14, respectivamente. El grupo 5 (cierre 3 y otros) tiene igual número de varones que de mujeres.

En la tabla 6 se reflejan las medias de la edad materna y paterna de cada grupo de DTN. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En la comparación de las edades maternas y paternas entre los grupos, se observa que la mayor edad materna (28,8 años) y paterna (31,8 años) corresponde al grupo 3 (cierre 4).

En la tabla 7 se comparan los distintos grupos en relación a características obstétricas, familiares y de antecedentes de la gestación. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación al número de embarazos de la madre, si bien en el grupo 2 o anencefalías, el 69,7% han tenido más de 2 gestaciones. La existencia de abortos previos ocurre con mayor frecuencia en las madres del grupo 3 que en el resto de los grupos, aunque no llega a alcanzarse el nivel de significación estadística con el resto de los grupos. La gripe afecta al 24,9% de las madres del grupo 4 (cierre 5 y 1 + 5) en el primer trimestre de embarazo, pero las dife-

TABLA 7. Comparación de características obstétricas y familiares de los grupos de defectos del tubo neural

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4		Grupo 5		$\chi^2_4$	p
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No		
Más de 2 embarazos	125	79	145	63	35	16	150	74	31	19	3,91	> 0,05
Porcentaje	61,3		69,7		68,6		67		62			
Aborto	32	91	28	117	15	20	42	108	8	23	8,89	> 0,05
Porcentaje	26		19,3		42,8		28		25,8			
Malformaciones en familiares	30	164	41	158	15	34	49	167	13	36	7,62	> 0,05
Porcentaje	15,5		20,6		30,6		22,7		26,5			
DTN en familiares de primer grado	4	164	4	158	2	34	10	167	1	36	3,92	> 0,05
Porcentaje	2,1		2,01		4,1		4,6		2,04			
Otras malformaciones distintas a DTN	7	164	9	158	6	34	11	167	3	36	7,10	> 0,05
Porcentaje	4,6		4,5		12,2		5,1		6,1			
Gripe	36	160	44	159	11	37	55	166	8	41	3,48	> 0,05
Porcentaje	18,4		21,7		22,9		24,9		16,3			
Diabetes mellitus materna	1	199	2	202	4	44	0	223	0	50	27,97	< 0,000
Porcentaje	0,5		0,9		8,3							
Ácido valproico	8	189	0	197	0	48	5	214	0		11,18	< 0,025
Porcentaje	4,1						2,28					

Grupo 1: cierre 1; grupo 2: cierre 2 y 2 + 4; grupo 3: cierre 4; grupo 4: cierre 5 y 1 + 5; grupo 5: cierre 3 y otros.

rencias no son estadísticamente significativas entre los grupos.

En esta misma tabla 7 se analiza la existencia de diabetes mellitus en las madres de los niños pertenecientes a los distintos grupos. Esta enfermedad materna se presenta en un caso del grupo 1 (cierre 1), en 2 casos del grupo 2 (cierre 2 y 2 + 4 o anencefalías) y en 4 casos (el 8,3%) del grupo 3 (cierre 4), con diferencias entre grupos estadísticamente muy significativas ( $\chi^2_4$ , 27,97;  $p < 0,0005$ ). De todas las exposiciones a fármacos en el primer trimestre de gestación, sólo la del ácido valproico (tabla 7) muestra diferencias estadísticas significativas cuando se comparan los grupos entre sí ( $\chi^2_4$ , 11,18;  $p < 0,025$ ). Ocho madres (4,1%) del grupo 1 (fallo del cierre 1) y cinco (2,28%) del grupo 4 (fallo del cierre 5 y 1 + 5) tomaron este fármaco para tratar su epilepsia.

Como se muestra en la tabla 7, los resultados no fueron significativamente diferentes entre los grupos en cuanto antecedentes malformativos en familiares, defectos congénitos distintos a un DTN en familiares de primer grado o parientes de este grado afectados por un DTN. No obstante, el mayor número de malformaciones en familiares corresponde al grupo 3, ya que el 30,6% de los DTN por fallo del cierre 4 (15 casos) presentan este antecedente y es también en el que existen más familiares de primer grado con defectos congénitos distintos a los del tubo neural, circunstancia que se produjo en el 12,2% de los niños de este grupo (6 casos). En el grupo 4 (cierre 5 y 1 + 5) hay 10 niños (el 4,6% del grupo) cuyos familiares de primer grado están afectados por un DTN, lo cual es menos frecuente en los demás grupos.

Al estudiar el antecedente de DTN en parientes de primer grado, se ha analizado la recurrencia entre hermanos

TABLA 8. Recurrencias en hermanos de los defectos del tubo (DTN) neural no sindrómicos

Grupos DTN	Número de casos	Recurrencias	Recurrencias (%)	$\chi^2_5$	p
Grupo 1	206	3	1,46		
Grupo 2	209	4	1,91		
Grupo 3	52	2	3,85		
Grupo 4	226	6	2,65	1,80	> 0,05*
Grupo 5	53	1	1,89		
Grupo 6	11	0	0		
<b>Total DTN</b>	<b>757</b>	<b>16</b>	<b>2,11</b>		

Grupo 1: cierre; grupo 2: cierre 2 y 2 + 4; grupo 3: cierre 4; grupo 4: cierre 5 y 1 + 5; grupo 5: cierre 3 y otros; grupo 6: cierres discontinuos. \*No significativo.

de los niños con DTN, globalmente y en cada grupo. Entre los 757 recién nacido con DTN de origen no sindrómico se producen 16 recurrencias en hermanos, lo que arroja una tasa de recurrencia del 2,11%. De los 16 casos de recurrencia, tres se producen en gemelos de sexo concordante. Hay un total de 10 niños con DTN que recurren en hermanos en que los cierres están especificados en cada hermano, siendo 8 concordantes en el cierre afectado. En la tabla 8 se describen las recurrencias en cada grupo, siendo el grupo 3 (fallo de cierre 4) el que más recurre (3,85%), seguido por el grupo 4 (cierre 5 y 1 + 5) con el 2,65% (6 recurrencias entre 226 casos). El grupo 6 (cierres discontinuos) es el único que no recurre en hermanos. Las diferencias entre los grupos no son estadísticamente significativas, pero esto podría deberse al pequeño tamaño de las muestras. La tasa global de recurrencia entre hermanos de 2,11% corresponde a la ad-

mitida para los defectos multifactoriales pero puede estar infravalorada por las interrupciones del embarazo tras diagnóstico prenatal en los últimos años y por la prevención de las recurrencias con ácido fólico. Por ello, se calculó la tasa de recurrencia de DTN en el período anterior a la ley que permite el aborto que también es anterior al reconocimiento del efecto preventivo del ácido fólico. Entre abril de 1976 y enero de 1986 se diagnosticaron 418 niños con DTN no sindrómico y 11 de ellos tenían un hermano con este defecto, por lo tanto la tasa de recurrencia real en nuestra población es de 2,63 % (LC, 1,31-2,71).

## DISCUSIÓN

La teoría de cierre de cremallera del tubo neural no explica todos los tipos clínicos de DTN, aunque sí los dos más habituales: la anencefalia y la espina bífida lumbosacra. Desde hace años, varios investigadores han estudiado las características epidemiológicas de los DTN según el nivel en el que se producen<sup>10,11</sup>, intentando demostrar su heterogeneidad clínica y etiológica. El estudio de los DTN clasificados según el nivel del defecto es en realidad el preámbulo clínico de la teoría del cierre múltiple del tubo neural, que ha sido demostrada en el ratón<sup>1</sup>. La clasificación de los DTN según la afectación de los distintos puntos de cierre del tubo neural permite explicar todos los tipos de defectos clínicos y también su heterogeneidad etiológica, al sugerir la posibilidad de un control génico diferente para cada punto de cierre, así como sensibilidades distintas de éstos a la acción de factores ambientales<sup>2</sup>.

La interacción de factores genéticos y ambientales se acepta como causa de los DTN multifactoriales<sup>12</sup>. La variación geográfica de los DTN se asocia a factores étnicos (genéticos, aunque también ambientales y/o culturales) y la variación en el tiempo con factores ambientales (socioeconómicos fundamentalmente). Pero muchas de las características epidemiológicas observadas en relación con los DTN no llegan a explicarse totalmente. El descubrimiento de la acción preventiva del ácido fólico periconcepcional<sup>13,14</sup> y del aumento de portadores entre los pacientes con DTN, de la mutación C677T en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)<sup>15</sup>, que produce disminución de la actividad de esta enzima, descenso de folato y elevación de los valores plasmáticos de homocisteína, fue el primer factor genético conocido en la etiología de los DTN. Sin embargo, no todos los DTN multifactoriales son evitables por medio del ácido fólico; casi el 40 % de las recurrencias y de las primeras ocurrencias no responden a la prevención por medio de esta vitamina. Por otra parte, la tasa de portadores de la mutación C677T era esperable que fuera más elevada entre las poblaciones con mayor prevalencia de DTN y esto no se ha confirmado totalmente: se observan frecuencias

altas de portadores de la mutación en México y en hispanos norteamericanos<sup>16</sup>, poblaciones con alta prevalencia de DTN, pero Irlanda, que durante años mantuvo frecuencias muy elevadas de DTN tiene baja frecuencia de portadores de la mutación<sup>16,17</sup>. O zonas del norte y sur de Italia, con una frecuencia moderadamente alta de portadores de la mutación y prevalencia de DTN (alrededor del 1/1.000 nacimientos) no estadísticamente diferente a las existente en el resto de Europa<sup>18</sup>. Se considera que la baja prevalencia de DTN de estas zonas se debe a la riqueza de ácido fólico de su dieta, pero cuando se calcula el riesgo de DTN atribuido a la mutación, su contribución al total de DTN que se pueden prevenir por ácido fólico periconcepcional sólo representa aproximadamente el 15 % del total de los DTN evitables por esta profilaxis, muy por debajo de la reducción del 70 % del riesgo habitualmente estimado con la administración periconcepcional de ácido fólico<sup>18</sup>. Pero la identificación de la mutación C677T ha dado lugar a la investigación de otras mutaciones, tanto en la MTHFR como en otras enzimas del metabolismo de la homocisteína que también influyen en la aparición de los DTN. Próximamente se irán dilucidando las incógnitas que aún quedan por resolver, sobre la etiología y la prevención de los DTN.

De hecho, en la actualidad se ha demostrado que la profilaxis con ácido fólico periconcepcional es efectiva en zonas de alta y de baja prevalencia, como demuestra un estudio colaborativo realizado en China<sup>19</sup>.

La teoría del cierre múltiple del tubo neural plantea dos posibilidades de actuación de los factores etiológicos: o bien el mismo factor puede actuar a lo largo de todo el neuroeje y el fallo de cierre se producirá en el punto que esté cerrándose, o bien podría existir una sensibilidad específica de cada cierre a determinados factores (genéticos y ambientales). En el primer supuesto, el mayor obstáculo es la brevedad del proceso de cierre, inferior a 48 h<sup>20</sup>. La segunda posibilidad se apoya en estudios que detectan diferencias entre los DTN clasificados según el nivel de producción del defecto<sup>10</sup> y explicaría la especificidad de algunos teratógenos (ácido valproico) para producir selectivamente un tipo de defecto clínico (espina bífida) o la asociación de anomalías cromosómicas con un determinado tipo de DTN (trisomía 18). De ahí nuestro intento de comparar los DTN clasificados por los puntos de cierre respecto a una serie de variables epidemiológicas que previamente se ha observado que son estadísticamente diferentes entre el total de los DTN y los controles.

En su conjunto, los DTN no sindrómicos de nuestra población presentan las características ya descritas en otras áreas de baja prevalencia: ligero predominio en mujeres que no difiere estadísticamente del predominio en varones de la población general, mayor edad media de los padres y mayor número de embarazos y abortos maternos que los controles<sup>12</sup>. Los recién nacidos con DTN tie-

nen una media de edad gestacional y peso al nacer significativamente inferiores que los controles y su mortalidad es lógicamente muy superior. Además, los pacientes con DTN tienen familiares con defectos congénitos con mayor frecuencia que la población control, siendo la presencia de un DTN en un pariente de primer grado el mayor riesgo de éste.

Cuando se analizan estas características epidemiológicas según el o los cierres afectados, se observa que tienen un comportamiento desigual a lo largo del neuroeje, lo que indica una relación distinta de los diferentes cierres con algunas de las variables consideradas. Los grupos de DTN no difieren en cuanto a edad gestacional. La edad gestacional media está en el rango del término y el peso medio es adecuado a esta edad en todos los grupos, excepto en el grupo 2 (cierre 2 y 2 + 4). La media del peso al nacimiento sí difiere entre los grupos, en función del grupo 2 (anencefalías en su mayoría) que tiene el menor peso. Relacionando los pesos medios al nacimiento con las medias de sus edades gestacionales, únicamente los recién nacidos del grupo 2, cuyo peso medio está en el percentil 3 para su edad gestacional media, podrían considerarse pequeños para la misma<sup>21,22</sup>. No obstante, al añadir al peso del grupo 2 (anencefalías) el equivalente al peso medio cerebral que es el 12% del peso corporal<sup>23</sup> y que está ausente en los anencéfalos, el peso así modificado es adecuado para su edad gestacional. Una vez más se demuestra que la posible ausencia de hipófisis y de hormona de crecimiento no es determinante para el crecimiento fetal. El fallo de los distintos puntos de cierre no provoca en nuestra muestra de recién nacidos vivos con DTN no sindrómicos, prematuridad ni retraso de crecimiento intrauterino manifiesto.

La mortalidad de los recién nacidos con DTN difiere según los cierres afectados. Lógicamente la mayor mortalidad se produce por la afectación de los cierres 2 y 2 + 4 (anencefalías). La mortalidad por defecto del cierre 1 (espinas bifidas altas) y de los cierres 5 y 1 + 5 (espinas bifidas bajas) se sitúa alrededor del 10% y el hecho de que sean semejantes se debe a que se ha analizado la mortalidad durante los primeros 3 días de vida.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de DTN en relación al sexo de sus componentes. O dicho de otro modo, no se consigue relacionar, al menos de forma definitiva, la afectación de determinados cierres con uno u otro sexo, quizá por el tamaño muestral. Sólo los defectos del cierre 4 (grupo 3) tienen claro predominio en mujeres, con una proporción sexual de 0,59. Existe también predominio de mujeres en los defectos de la zona 5 y 1 + 5 (grupo 5), mientras que en los grupos 1 (cierre 1) y grupo 2 (anencefalías), predominan los varones. Habitualmente, se informa predominio de mujeres en las anencefalías<sup>12</sup> y en las espinas bifidas torácicas<sup>24-26</sup> que no sucede en nuestra población

de DTN y que podría atribuirse a que se estudiaron recién nacidos vivos, pero otros estudios coinciden en nuestros hallazgos<sup>11</sup>. La demostración de relación específica entre un sexo determinado y algún punto de cierre del tubo neural sería importante para confirmar la teoría del cierre múltiple<sup>27</sup>, puesto que permitiría relacionar el fallo de un cierre con factores genéticos o ambientales relacionados con el sexo. Otros investigadores observan también aumento de mujeres en los fallos del cierre 4, aunque tampoco pueden establecer una relación determinante<sup>28,29</sup>. Por otra parte, se considera que las mujeres predominan en los DTN aislados y que los asociados a otras malformaciones tienen una proporción sexual cercana a la unidad<sup>30</sup>. Los defectos del punto de cierre 4 (grupo 3) de nuestra muestra, con predominio en mujeres, son los de mayor proporción de malformaciones asociadas (38,46%), como ya se ha señalado anteriormente<sup>3</sup> y corresponden a encefaloceles en su mayoría. Además, antes de formar los grupos se excluyeron los síndromes génicos, y aún así, el grupo 3 mantuvo el exceso de mujeres afectadas, lo que quizá se debiera a un predominio de los DTN por fallo del cierre 4 en el sexo femenino.

Aunque tampoco hay diferencias entre los grupos en relación a antecedente de abortos ni presencia de malformaciones en familiares, los defectos del cierre 4 tienen el mayor porcentaje (42,8%) de aborto previo en sus madres y de defectos congénitos distintos a los del tubo neural en parientes de primer grado (12,2%), lo que parece indicar el predominio de factores genéticos en los DTN de este grupo 3. No hay que olvidar que el cierre del punto 4 se produce por medio de una membrana y no por un proceso de fusión, como en los otros puntos. El aumento de los abortos en todos los grupos podría justificarse, por ser los DTN defectos blastogénicos<sup>31</sup>.

Las malformaciones familiares y las recurrencias de los DTN expresan también la influencia de factores genéticos en la producción de los DTN. La presencia de familiares de primer grado con un DTN es poco frecuente en todos los grupos y, quizá por los tamaños muestrales, no difieren de manera significativa entre éstos. Varios estudios relacionaron la recurrencia en hermanos con el nivel del DTN, pero establecen esta relación con las espinas bifidas de localización alta<sup>10,32-34</sup> si bien los niveles del defecto contemplados en ellos no son superponibles a los de nuestra clasificación por puntos de cierre. Sin embargo, la concordancia encontrada es alta (80%) en la afectación de los cierres en las recurrencias, mayor que la detectada por otros estudios que clasifican los DTN por su extensión o por el tipo de neuroregulación afectada<sup>35,36</sup>.

Nuestro estudio encuentra una tasa global de recurrencia entre hermanos del 2,11%, que supera 10 veces el riesgo de la población general, de acuerdo con la hipótesis multifactorial y muy cercana a la de 1,8% de un

estudio italiano<sup>32</sup>. En realidad, la frecuencia real de recurrencia de DTN en nuestra población fue la correspondiente al período anterior al año 1986 (2,63%), ya que posteriormente los datos están modificados por la posibilidad legal de aborto tras diagnóstico prenatal. Esta cifra es totalmente equiparable a la de 2,69% (intervalo de confianza [IC] al 95%, 1,93-3,45) informada por Little<sup>36</sup> para poblaciones de Europa continental. En las zonas de alta prevalencia de DTN al nacimiento las cifras de recurrencia son mucho más altas<sup>37</sup>.

En cuanto a la diabetes mellitus, se ha puesto de manifiesto que los hijos de madres diabéticas presentan defectos de origen blastogénico, entre los que se encuentran los DTN, y de línea media en mayor proporción que los de las no diabéticas<sup>38</sup>. La comparación que se ha realizado entre los distintos grupos muestra diferencias en relación a esta enfermedad, esencialmente con los defectos del cierre 4 (grupo 3).

De todas las exposiciones a fármacos analizadas, sólo la del ácido valproico guarda relación con los DTN. El análisis de la exposición al ácido valproico muestra diferencias entre los grupos de DTN, señalando una vez más una sensibilidad del punto de cierre 1 y de la zona del neuroporo caudal (1 + 5) a la acción teratógena de este fármaco<sup>27</sup>.

Como conclusión, puede señalarse que, en su conjunto, los DTN en la población española presentan una epidemiología igual a la de otras áreas de igual prevalencia. La clasificación de éstos, excluidos los de origen génico y cromosómico, según los cierres afectados, muestra lo siguiente:

1. La afectación del cierre 2 y 2 + 4 (anencefalias) conlleva una reducción significativa del peso al nacimiento y una elevación de la mortalidad inherentes a la naturaleza del defecto y que difiere de las observadas en la afectación de otros cierres. La diabetes mellitus materna parece tener una clara preferencia para producir defectos del cierre 4 y la exposición al ácido valproico afecta de manera selectiva a los cierres 5 y 1 + 5. Aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto los otros grupos muy posiblemente por los tamaños muestrales, el grupo 3 (fallo del cierre 4) parece tener condicionantes claramente genéticos: afecta a mujeres en mayor proporción y es el de mayor número materno de abortos y malformaciones familiares.

2. La recurrencia en hermanos en nuestro estudio es del 2,63% y es semejante a la de otras zonas de baja prevalencia. La concordancia observada en la afectación de los cierres en las recurrencias es muy elevada, del 80%.

### Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los colaboradores del ECEMC que recogieron los datos y los corrigieron y procesaron.

### BIBLIOGRAFÍA

- Golden JA, Chernoff GF. Anterior neural tube closure in the mouse: Fuel for disagreement with the classical theory. *Clinical Research* 1983;31:127A.
- 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* 1993;47:723-43.
- Sanchís Calvo A, Martínez-Frías ML. Estudio clínico epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos del mismo. *An Esp Pediatr* 2001;54:165-73.
- Juriloff DM, Harris MJ. Mouse models for neural tube closure defects. *Human Mol Gen* 2000;9:993-1000.
- Nakatsu T, Uwabe Ch, Shiota K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: Evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol* 2000;201:455-66.
- Martínez-Frías ML, Urioste M, Bermejo E, Sanchís A, Rodríguez Pinilla E. Epidemiological analysis of multi-site closure failure of neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1996;66:64-8.
- Martínez-Frías ML, Sanchís A, Aparicio P, Blanco M, García MJ, Gómez-Ullate J, et al. Description of the characteristic of cases with non contiguous neural tube defects identified in a series of consecutive births. *Teratology* 1998;57:13-6.
- Martínez Frías ML. Manual operacional. Madrid: ECEMC, 1995.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1997. Edita Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. ISBN: 84-87276-30-X.
- Hall JG, Friedman JM, Kenna BA, Popkin J, Jawanda M, Arnold W. Clinical, genetic and epidemiological factors in neural tube defects. *Am J Hum Genet* 1988;43:827-37.
- Shaw GM, Jensvold NG, Wasserman CR, Lammer EJ. Epidemiologic characteristics of phenotypically distinct neural tube defects among 0.7 million California births, 1983-1987. *Teratology* 1994;49:143-9.
- Elwood JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of neural tube defects. Oxford: Oxford University Press, 1994: p. 306-23.
- MRC (Medical Research Council) Vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin study. *Lancet* 1991;338:131-7.
- Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.
- Ou CY, Stevenson RE, Bronw VK, Schwartz CE, Allen WP, Khoury MJ, et al. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996;63:610-4.
- Volcik KA, Blanton SH, Tyerman GH, Jong ST, Page TZ, Romaine NK, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and spina bifida: Evaluation of level of defect and maternal genotypic risk in Hispanics 2000;95:21-7.
- Koch MC, Stegmann K, Ziegler A, Schröter B, Ermet A. Evaluation of the MTHFR C677T allele and the MTHFR gene locus in a German spina bifida population. *Eur J Pediatr* 1998;157: 487-92.
- De Franchis R, Buoninconti A, Mandato C, Pepe A, Sperandeo MP, Del Gado R, et al. The C677T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene is a moderate risk factor for spina bifida in Italy. *J Med Genet* 1998;35:100-13.
- Berry RJ, Zhu Li MP, Erickson JD, Song Li DDS, Moore CA, Hong Wang, et al. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.

20. O'Rahilly R, Müller F. Bidirectional closure of the rostral neuro-pore in the human embryo. *Am J Anat* 1989;184:259-68.
21. Martínez Frías ML, Prieto L, Bermejo E, Gaya F. Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos I. Curvas de percentiles de peso por edad gestacional. *An Esp Pediatr* 1990;33:12-5.
22. Umbral'94. Estudio epidemiológico nacional sobre las patologías neonatales. *AEP* 1994.
23. Jordaan HVF. Newborn brain: Body weight ratios. *Am J Phys Anthropol* 1976;44:279-84.
24. Martínez Frías MI, Parralo JA, Salvador J, Frías JL. Sex ratios in neural tube defects. *Lancet* 1986;i:871-2.
25. Seller MJ. Neural tube defects and sex ratios. *Am J Med Genet* 1987;26:699-707.
26. Mariman EC, Hamel BC. Sex ratios of affected and transmitting members of multiple case families with neural tube defects. *J Med Genet* 1992;29:695-8.
27. Van Allen MI. Multisite neural tube closure in humans. *Birth Defects* 1996;30:203-25.
28. Seller MJ. Sex, neural tube defects and multisite closure of the human neural tube. *Am J Med Genet* 1995;58:332-6.
29. Costra RJ, Baljet B, Hennekan RC. Congenital anomalies in the teratological collection of Museum Vrolik in Amsterdam, The Netherlands. IV: Closure defects of the neural tube. *Am J Med Genet* 1998;80:60-73.
30. Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: Clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982;115:538-48.
31. Martínez Frías ML, Frías JL. Are blastogenetic anomalies sporadic? *Am J Med Genet* 1997;68:381-7.
32. Byrne J, Cama A, Vigliarolo M, Levato L. Patterns of inheritance in Irish and Italian families with neural tube defects: Comparison between high and low rate areas. *Ir Med J* 1997;90:32-4.
33. Hunter AGW, Cleveland RH, Blickman JG, Holmes LB. A study of level, associated malformations and sib occurrence risks in spine bifida. *Teratology* 1996;54:213-8.
34. Blatter BM, Lafebre AB, Peters PW, Roeleveld N, Verbeek AL, Gabreels FJ. Heterogeneity of spina bifida. *Teratology* 1997;55:224-30.
35. Papp C, Adam Z, Thót-Pál E, Török O, Varadi V, Papp Z. Risk of recurrence of craniospinal anomalies. *J Matern Fetal Med* 1997;6:53-7.
36. Little J. Risks in siblings and other relatives. En: Elwood JM, Little J, Elwood JH, editors. *Epidemiology and control neural tube defects*. Oxford: Oxford University Press, 1992: p. 456-520.
37. Wang Y, Wu Y, Zhou G, Xu C, Xiao K. An estimate of recurrence risk for neural tube defects in China. *Hua Hsi Y Ko Ta Hsueh Hsueh Pao* 1996;27:196-8.
38. Martínez Frías ML. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in the diabetics mothers: Identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1994;51:108-13.