

Estudio clínico epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo

A. Sanchis Calvo^a y M.^aL. Martínez-Frías^b

^aServicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. ^bEstudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 165-173)

Objetivos

Determinar la prevalencia al nacimiento de los defectos del tubo neural (DTN) en población española, tanto en su conjunto como clasificados según el fallo de los distintos puntos de cierre, aplicando la teoría del cierre múltiple del tubo neural. Analizar las características epidemiológicas de éstos.

Material y métodos

Se han utilizado los datos del Estudio Colaborativo Español de Defectos Congénitos (ECEMC) correspondientes al período comprendido entre abril de 1976 y marzo de 1995, en el que se han detectado 784 recién nacidos con un DTN entre un total de 1.222.698 recién nacidos vivos.

Resultados

Nuestra población tiene una prevalencia de DTN de 1,01 por 1.000 nacimientos. Solamente el 5,74% de los DTN diagnosticados tienen una etiología conocida, génica (2,17%), cromosómica (1,27%) y ambiental (2,29%). Una vez excluidos los DTN de origen génico y cromosómico, los restantes se presentan clínicamente como DTN aislados (propriadamente multifactoriales) en su mayoría y en menor proporción (16,78%) como polimalformados. El punto 1, el inicio del cierre del tubo neural es el que causa más DTN por fallo en el propio cierre, casi la cuarta parte del total. Sin embargo, más de la mitad de los DTN se producen en la zona donde dos cierres confluyen.

Conclusiones

Al igual que en otras poblaciones con baja prevalencia de DTN de nacimiento, se ha observado una disminución al nacimiento de estos defectos, coincidente con la posibilidad de aborto tras diagnóstico prenatal. Todos los DTN se han podido clasificar aplicando la teoría del cierre múltiple del tubo neural, incluidos 13 pacientes con DTN por afectación de varios puntos de cierre no contiguos. Se observan dos distribuciones de los DTN, una en la que el fallo de cierre se produce propiadamente en el área del punto de

cierre, y otra resultante del fallo de dos cierres para encontrarse.

Palabras clave:

Defectos del tubo neural. Múltiples puntos de cierre del tubo neural. Epidemiología.

CLINIC-EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF NEURAL TUBE DEFECTS CLASSIFIED ACCORDING TO THE FIVE SITES OF CLOSURE

Objectives

To identify the frequency at birth of neural tube defects (NTD) in the Spanish population. NTDs were considered as a whole as well as according to the different sites of closure failure, following the theory of multi-site closure of the neural tube. To analyze the epidemiological characteristics of the different sites.

Methods

Data derived from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), from April 1976 to March 1995. Among the 1,222,698 live births during this period, 784 infants had NTD were controlled. Among these, 784 infants had NTD.

Results

The prevalence of NTD in our population was 1.01 per 1,000 births, a frequency which is considered medium-to-low. Only 5.74% of the NTD were of known etiology: 2.17% were genic, 1.27% were chromosomal and 2.29% were environmental. Excluding NTD of genetic etiology, whether genic or chromosomal, most of the remaining were isolated defects (multifactorial) and 16.78% multiple malformations. Site 1, where the closure of the neural tube starts, represented 24% of all the affected sites. However, more than 50% of the NTDs corresponded to closure failure at the junction of two sites.

Correspondencia: Dra. A. Sanchis Calvo.
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia 46017.
Correo electrónico: mcsanchis@digitel.es

Recibido en mayo de 2000.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

Conclusions

As in other populations with a low prevalence of NTD at birth, the prevalence of these defects in our population showed a trend to decrease with time, due to the possibility of interrupting gestation after prenatal diagnosis. All the NTD could be classified according to the theory of multi-site closure of the neural tube, including 13 cases with several non-contiguous affected sites. Two types of NTD were observed: in the first, closure failed to occur and in the second, two closures failed to meet.

Key words:

Neural tube defects. Multi-site closure of the neural tube. Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Aunque es mucho lo que se conoce sobre la epidemiología de los defectos del tubo neural (DTN), es poco lo que se sabe sobre los factores que los determinan. Se han observado diferencias geográficas, étnicas y cambios seculares en la prevalencia de estos defectos, siendo las zonas de más alta frecuencia las mejor estudiadas¹. También se ha puesto de relieve su heterogeneidad clínica (distintos tipos clínicos, presentación aislada o asociada a otras malformaciones)^{2,3} que se ha utilizado para intentar explicar su heterogeneidad etiológica⁴. Exceptuando el pequeño grupo de los DTN de etiología conocida genética, cromosómica y ambiental, la mayoría se presentan clínicamente aislados y se admite para ellos una causa multifactorial resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales⁵.

Pese a la posibilidad de una prevención primaria con la administración de ácido fólico periconcepcional, tanto de las recurrencias^{6,7} como de las primeras ocurrencias^{8,9}, su origen etiológico permanece desconocido y tampoco es explicable totalmente por las mutaciones 677T¹⁰ y 1298(A-C)¹¹ del gen de la enzima 5,10 metileno-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR).

Desde finales de la década de los años setenta y coincidente con la difusión del diagnóstico prenatal, se ha observado una disminución de estos defectos al nacimiento¹², tanto en las zonas de alta como de baja prevalencia. Pero mientras en las últimas la reducción se considera secundaria al impacto del diagnóstico prenatal e interrupción subsiguiente del embarazo afectado¹³⁻¹⁵, en las primeras la disminución no se justifica totalmente por el efecto del mismo¹⁶, ni tampoco por la administración periconcepcional de ácido fólico, medida no generalizada¹⁷ y controvertida en cuanto a su forma de aplicación en la práctica (enriquecimiento de cereales, folatos dietéticos o suplementos vitamínicos).

Aunque se admite la posibilidad de la reapertura de un tubo neural previamente cerrado como causa de un pequeño número de DTN¹⁸, el fallo de cierre del tubo neural es el mecanismo aceptado en la producción de los

DTN¹⁸. Frente al cierre único o de cremallera, la teoría del cierre múltiple del tubo neural¹⁹ explica mejor la heterogeneidad clínica y etiológica de estos defectos. Por un lado, explica los distintos tipos clínicos de DTN (anencefalia, encefalocele, espina bífida alta y baja, craneorraquisquisis) según el punto de cierre afectado, incluidos los DTN discontinuos en el mismo paciente^{20,21}. Por otro, justifica su etiología heterogénea al suponer que puede existir un control génico diferente para los distintos cierres. Se han propuesto 5 puntos de cierre en el humano¹⁸. El cierre 1 comienza en los somitas 1 a 3 y procede bidireccionalmente; caudalmente progresa hacia el neuroporo posterior y forma la medula espinal. En sentido anterior, el cierre llega más allá de las placodas óticas en el extremo posterior del romboencéfalo. El cierre 2 se inicia en la porción cefálica en la unión del prosencéfalo y mesencéfalo y progresa de forma bidireccional. En sentido caudal, el cierre prosigue hasta el fin del extremo anterior del romboencéfalo, mientras que rostralmente 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 de forma caudal hasta encontrarse con el cierre 2. El cierre 4 se sitúa sobre el romboencéfalo, pero ocurre 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 bífidas de esta localización.

La anencefalia resulta del fallo del cierre 2 en la meroacrania (fig. 1A) y del 2 y del 4 en la holocrania (fig. 1B). La espina bífida del fallo de la fusión rostral o caudal del cierre 1 y del cierre 5 (figs. 1C y D). La craneorraquisquisis del fallo de los cierres 1, 2 y 4. El fallo del cierre 3, muy infrecuente, se caracteriza clínicamente por una hendidura mediofacial que se extiende desde el labio superior a través del hueso frontal (faciosquisis) o bien por una protrusión frontal (fig. 2A) u ocular. Los cefaloceles frontales y parietales se producen en las áreas de unión de los cierres 3-2 y 2-4 (fig. 2B), los neuroporos prosencéfalo y mesencéfalo, mientras que los occipitales resultan de una fusión incompleta de la membrana del cierre 4 (fig. 3A).

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos utilizado los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) que es un programa de investigación clinicoepidemiológica de recién nacidos con defectos congénitos de tipo caso-control²², con base hospitalaria y retrospectivo. Desde la creación del ECEMC en 1976 y hasta el año 1980 sólo se recogía información sobre recién nacidos vivos a partir de las 24 semanas o de 500 g de peso al nacer. Desde ese año se incorpora la información sobre los recién nacidos muertos.



Figura 1. *A) Anencefalia por fallo del punto 2 (meroacrania). B) Anencefalia por fallo de los puntos 2 y 4 (holoacrania). C) Espina bifida por fallo de los puntos 1 + 5. D) Espina bifida por fallo del punto 5.*



Figura 2. A) Encefalocele por fallo del punto 3. B) Encefalocele por defecto en la zona de unión de los puntos 2 y 4.



Figura 3. A) Encefalocele por fallo del punto 4. B) Defecto del tubo neural discontinuo, fallo del punto 4 y fallo del punto 1.

TABLA 1. Clasificación por puntos de cierre. Formación de los grupos de defectos del tubo neural (DTN) y prevalencia de cada uno

	Punto de cierre	DTN/cierre	DTN/grupo	DTN por 10.000 recién nacidos vivos
Grupo 1	1	210	210	1,72
Grupo 2	2 2 + 4	26 185	211	1,73
Grupo 3	4	66	66	0,54
Grupo 4	5 1 + 5	7 221	228	1,86
Grupo 5	3 Otros NE	2 14 40	56	0,46
Grupo 6	Discontinuos	-	13	0,11
Total			784	6,41

Grupo 1: cierre 1; grupo 2: cierre 2 y 2 + 4; grupo 3: cierre 4; grupo 4: cierre 5 y 1 + 5; grupo 5: 3 y otros; grupo 6: cierres discontinuos.

El período de tiempo analizado corresponde al intervalo entre abril de 1976 y marzo de 1995. En esos 19 años, se han controlado 1.222.698 recién nacidos vivos en 96 hospitales españoles, de los cuales 784 presentaron

un DTN. A partir de 1980 se contabilizaron 8.066 recién nacidos muertos y de ellos 164 tenían un DTN. Los nacidos vivos con DTN se han clasificado según la teoría del cierre múltiple del tubo neural en 6 grupos de estudio (tabla 1) como ya se hizo en una publicación anterior²³. El grupo 1 representa los recién nacidos con fallo de cierre del punto 1. El grupo 2 los del fallo del cierre en el punto 2 y en la zona entre el punto 2 y el punto 4. El grupo 3 corresponde a los recién nacidos con fallo de cierre del punto 4 y el grupo 4 a los que presentan fallo de cierre del punto 5 o de la zona entre el punto 1 y el punto 5. El grupo 5 reúne los casos debidos a fallo del cierre del punto 3 y los causados por fallo de dos o más puntos contiguos (excepto cierres 1 + 5 y 2 + 4) y los 40 DTN en que el fallo de cierre no está especificado. Por último, se ha formado un grupo 6 con 13 recién nacidos que presentan DTN debido a fallo de cierre en puntos discontinuos (fig. 3B).

Se determina la prevalencia al nacer de los DTN en recién nacidos vivos, dividiendo el estudio en tres períodos de tiempo para observar el efecto de la interrupción del embarazo tras diagnóstico prenatal de DTN. El primero desde abril de 1976 hasta finales de 1979, en el que únicamente se consideran los nacidos vivos; el segundo desde enero de 1980 hasta diciembre de 1985, en que se

controlan tanto recién nacidos vivos como muertos y en una época en la que no estaba permitida la interrupción legal del embarazo por diagnóstico prenatal de DTN; el tercero, desde enero de 1986 hasta finales de marzo de 1995, analiza recién nacidos vivos y muertos pero en un contexto de posibilidad legal de interrupción del embarazo, que va a modificar la prevalencia al nacimiento. Se analiza también la prevalencia de la afectación de los distintos puntos de cierre, así como la presentación clínica (aislada o asociada a otras malformaciones) en nuestra población de recién nacidos. Se investigan las causas de los DTN de origen conocido y la preferencia de éstos por determinados puntos de cierre.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra el total de los 784 recién nacidos vivos con DTN separados según los cierres en que se ha producido el defecto. Con los DTN así clasificados se han formado los 6 grupos descritos en el apartado "Material y métodos". Como puede observarse y ya se había señalado en otra publicación²³, el grupo 4 (cierre 5 y 1 + 5) es el más numeroso, con 228 DTN (el 29,08% del total) y mayor prevalencia (1,86 por 10.000 recién nacidos vivos), seguido casi a la par por los grupos 2 (cierre 2 y 2 + 4) y 1 (cierre 1), con 211 y 210 niños con DTN, respectivamente, y frecuencias de 1,72 y 1,73 por 10.000 recién nacidos vivos. Siguen en frecuencia, en orden decreciente, los grupos 3 (cierre 4), 5 (cierre 3 y otros) y 6 (cierres discontinuos). Este último representa el 1,65% del total de los DTN y es muy infrecuente (0,11 por 10.000 recién nacidos vivos). Es de destacar que en 408 casos (el 51,78% del total) los DTN se produjeron por afectación de la zona entre dos cierres contiguos, los cierres 1 y 5 y los cierres 2 y 4. La afectación más frecuente de un único cierre fue la del cierre 1 con 210 casos, que representó el 26,78% del total de los DTN.

La prevalencia global de DTN fue de 6,41 por 10.000 recién nacidos vivos. En la tabla 2 se muestra la prevalencia de DTN en cada período de tiempo analizado (material y métodos).

Para objetivar la modificación que haya podido producirse por la posibilidad de aborto tras diagnóstico prenatal, comparamos las cifras de prevalencia de los dos últimos períodos, el anterior a la ley que permite la interrupción del embarazo y el posterior a ésta.

De hecho, la prevalencia de DTN nacidos vivos pasa de 0,79 por 1.000 en el primer período a 1,01 en el segundo debido a la inclusión de los muertos y baja a 0,62 en el tercer período debido a la interrupción de la gestación tras el diagnóstico prenatal.

Puede considerarse que la prevalencia basal en nuestro medio de recién nacidos con DTN es la que se obtiene en el segundo período (1980-1985) y que es de 1,01 por 1.000 nacimientos ya que incluye recién nacidos vivos y muertos en un período en el que no existía la posibili-

TABLA 2. Distribución de los defectos de tubo neural (DTN) en tres períodos de tiempo

Período	Nacidos	Malformados	DTN	Por 1.000
De abril 1976 a diciembre 1979 (RNV)	143.979	2.357	114	0,79
De enero 1980 a diciembre 1985 (RNV + RNM)	409.559	8.973	415	1,01
De enero 1986 a marzo 1995 (RNV + RNM)	677.226	12.284	419	0,62
				$\chi^2 = 51,73$ p > 0,0000

RNV: recién nacidos vivos; RNM: recién nacidos muertos.

TABLA 3. Distribución de defectos del tubo neural por puntos de cierre y tipo de presentación clínica

	Aislados	Polimalformados		Síndromes	
		Asociados	Ambientales	Génicos	Cromosómicos
Grupo 1	166	31	9	0	4
Grupo 2	197	12	0	1	1
Grupo 3	32	17	3	14	0
Grupo 4	188	33	5	0	2
Grupo 5	39	14	0	2	1
Grupo 6	8	2	1	0	2
Subtotal	630	127			27
Total					784

Grupo 1: cierre 1; grupo 2: cierre 2 y 2 + 4; grupo 3: cierre 4; grupo 4: cierre 5 y 1 + 5; grupo 5: 3 y otros; grupo 6: afectación de cierres discontinuos.

dad legal de la interrupción de la gestación. La del tercer período refleja el impacto de las interrupciones voluntarias de los embarazos afectados por DTN.

La tabla 3 muestra la distribución de los DTN por puntos de cierre según la presentación clínica. Se han diagnosticado 27 recién nacidos con síndromes de origen conocido, génico y cromosómico (3,44% del total de los DTN). A los primeros corresponden 17 DTN, constituidos por 11 síndromes de Meckel (nueve con afectación del cierre 4 y dos con el punto de cierre afecto no especificado), 4 síndromes de Warburg (tres afectando al cierre 4 y uno a la unión de los cierres 2 y 4), y 2 DTN recesivos ligados al X con afectación del cierre 4. Del total de los 17 síndromes génicos, 15 tenían afectado el cierre 4 (tabla 4).

Los DTN de origen cromosómico son 10 en total. Corresponden (tabla 5) 4 casos a fallo del cierre 1 (tres trisomías 18 y una delección terminal 6q), 1 caso a fallo del cierre 2 (trisomía 13), 2 casos a fallo en la unión de los cierres 1 y 5 (dos trisomías 18), 1 caso al grupo 5 (fallo de cierre no especificado) correspondiente a otra trisomía 18 y otros 2 casos con afectación de dos puntos discontinuos, el cierre 1 y los cierres 2 + 3 (2 recién nacidos con

TABLA 4. Puntos de cierre afectados en los síndromes génicos

Síndromes génicos	Número de casos	Cierre afectado
Síndrome de Meckel	9	4
	2	NE
Síndrome de Warbug	3	4
	1	2 + 4
Recesivo ligado al X	2	4

NE: no especificado.

TABLA 5. Puntos de cierre afectados en los síndromes cromosómicos

Síndromes cromosómicos	Número de casos	Cierre afectado
Trisomía 18	3	1
	2	1 + 5
	2	1 y 2 + 3
	1	NE
Trisomía 13	1	2
Delección 6q	1	1

NE: no especificado.

trisomías 18). En las 8 trisomías 18, excepto en una en que la que no se conoce el nivel del defecto, existe afectación del cierre 1.

Excluidos los síndromes, los DTN se distribuyen en aislados y polimalformados (tabla 3). Los primeros, de causa desconocida y en los que el DTN es la única malformación (630 casos), predominan en todos los grupos y suponen el 80,36% del total de los DTN. Los DTN polimalformados o asociados a otras malformaciones, suman 127 casos (el 16,20% del total de los DTN). Entre ellos se han diagnosticado 18 DTN de origen ambiental (el 2,29% del total de los DTN) que corresponden a 13 casos de embriofetopatía por ácido valproico (ocho con afectación del cierre 1 y cinco con afectación de la zona 1 + 5), 4 casos de embriofetopatía diabética (tres con afectación del cierre 4 y 1 caso del grupo 6, con afectación de la zona 2 + 4 y de la zona 1 + 5) y 1 caso de embriopatía alcohólica con afectación del cierre 1. El 50% de los DTN ambientales afectan al cierre 1.

Los DTN del grupo 3 (cierre 4) son los que tienen malformaciones asociadas con mayor frecuencia (38,46%), el grupo 6 (discontinuos) y el grupo 5 (cierre 3 y otros), con el 27,27 y el 26,42%, respectivamente. El porcentaje de otras malformaciones es del 19,42% en el grupo 1 (cierre 1) y del 16,81% en el grupo 4 (cierre 5 y 1 + 5). El grupo 2 (cierre 2 y 2 + 4) (anencefalías) es el que presenta menor frecuencia de anomalías asociadas (el 5,74%) como se aprecia en la tabla 3.

DISCUSIÓN

Los países de la Europa mediterránea presentan una tasa de prevalencia en el nacimiento de DTN media-baja,

cercana al 1 por 1.000 nacimientos^{1,12,13}, similar a la de California²⁴ e inferior a la de China²⁵, Canadá, México e Islas Británicas, y superior a la de Finlandia¹². La prevalencia al nacimiento observada en nuestro estudio entre los años 1980 y 1985 que es de 1,01 por 1.000 nacimientos, es la que se considera como frecuencia basal real de DTN, puesto que incluye recién nacidos vivos y mortinatos y es anterior a la posibilidad de aborto legal en España. Esta cifra concuerda con las de otros estudios españoles locales^{26,27} y es menor que la de 1,33 DTN por 1.000 nacimientos obtenida en el Registro de Defectos Congénitos de Asturias, en los años 1987-1993 incluyendo los abortos¹⁵. Al comparar ambas frecuencias, hay que valorar la existencia en la comunidad asturiana de un programa específico de diagnóstico prenatal de DTN y el hecho de que los trabajos que incluyen los abortos inducidos tras el diagnóstico prenatal aportan prevalencias al nacimiento superiores a las de estudios sin éstos, pues parte de los fetos con DTN abortados tras ser diagnosticados prenatalmente habrían sido abortados de forma espontánea y no habrían llegado a nacer de no realizarse el diagnóstico prenatal²⁸.

Al igual que en otros países de alta y baja prevalencia^{12,13,29} nuestros datos muestran una disminución al nacimiento de los DTN a partir de 1985. El descenso tiene lugar en el último período de tiempo considerado, tras la posibilidad legal de interrupción del embarazo. Como se ha publicado anteriormente, la reducción tiene lugar fundamentalmente a expensas de la disminución de las anencefalías¹⁴ lo que apoya más el efecto del aborto inducido al tratarse de una anomalía de fácil diagnóstico ecográfico. Además, los estudios realizados que controlan los abortos inducidos tras éste, no muestran disminución en las cifras de prevalencia al nacimiento^{13,15,16,30}.

Si bien la mejoría en las condiciones de vida de los últimos 20 años puede influir también en la disminución de la frecuencia de los DTN^{26,31}, ésta conlleva también mejores recursos sanitarios y más difusión del diagnóstico prenatal. Por otra parte, la menor frecuencia de DTN al nacimiento observada en estos años a nivel internacional¹² no puede atribuirse a la administración de ácido fólico periconcepcional, puesto que el descenso de éstos se inicia antes de la demostración de su utilidad^{7,8,14} y es conocido que la administración periconcepcional está teniendo una difusión lenta¹⁷. En nuestra población las frecuencias por años del período 1976-1985 fueron estables¹⁴.

El grupo más numeroso es el 4 (afectación del cierre 5 y de la zona de cierre 1 + 5) que clínicamente corresponde a las espinas bífidas bajas, las más frecuentes en las muestras de recién nacidos vivos. La mayoría de los estudios clínicos^{2,3,24} señalan la espina bífida como el defecto más común, correspondiendo al 55 o 58% de todos los DTN³². En nuestra muestra, la suma de los casos del grupo 1 (cierre 1) y del grupo 4, es decir, las espinas bífidas de localización alta y baja, supone el 55,87% de todos los DTN.

La afectación del cierre 2 y de la zona de cierre 2 + 4 (grupo 2) y la del cierre 1 (grupo 1), numéricamente semejantes, son las de mayor prevalencia después de la afectación del cierre 5 y de la zona de cierre 1 + 5 (grupo 4). Las meroacranias (fallo del cierre 2) suman únicamente 26 casos, el 12,32% de los defectos del Grupo 2, mientras que las holocranias (fallo cierre 2 + 4) son las más frecuentes al igual que en trabajos que incluyen mortinatos³³ y fetos abortados³⁴. Zonas del norte de China, con una tasa de prevalencia de DTN en el nacimiento muy elevada (5 DTN por 1.000 nacimientos) muestran también el predominio de las holocranias, mientras que las del sur, con tasas semejantes a la de nuestro estudio (1 por 1.000 nacimientos) presentan el doble de meroacranias que de holocranias²⁵.

El fallo del cierre 1 (grupo 1), el inicio del cierre del tubo neural, supone algo más de la cuarta parte (el 26,78%) del total de los DTN diagnosticados. Este es el punto de cierre que más fallos presenta en nuestra muestra. Este cierre es el afectado con más frecuencia (42,9% del total de DTN) en zonas de China de muy alta prevalencia³⁵. En áreas de China de prevalencia como la nuestra, la afectación del cierre 1 es parecida a la de nuestro estudio (22,2% del total de DTN) aunque superada por la afectación del punto de cierre 2, que alcanza el 25% del total. Por lo tanto, parece existir relación entre las cifras de prevalencia de DTN al nacimiento y la afectación preferente de un cierre determinado, así como con factores étnicos.

El fallo aislado del cierre 3 es extraordinario en recién nacidos humanos³⁶ y sucede en nuestro estudio en sólo 2 casos, un encefalocele y una faciosquisis. La afectación de los cierres 2, 4 y 1 (craneorraquisquis) es muy infrecuente en nuestra población al ser una muestra de recién nacidos vivos. Es más alta en fetos con DTN abortados tras diagnóstico prenatal³⁷ y en el Norte de China donde la tasa de craneorraquisquis alcanza el 1,07 por 1.000 nacimientos²⁵. El fallo de cierres discontinuos (grupo 6) sucede únicamente en el 1,65% del total de los DTN, al igual que en otros estudios^{4,32}. Este tipo de DTN avala la teoría del cierre intermitente del tubo neural^{18,20,21}.

Con todo, en 408 casos, más de la mitad del total de nuestros DTN (el 51,78%), el fallo se produce entre dos cierres, en la zona 1 + 5 y en la 2 + 4, correspondientes al neuroporo caudal y al neuroporo craneal mesencefálico, al igual que lo detectado por otros autores entre abortos, mortinatos y recién nacidos vivos^{34,37}. Este hallazgo coincide con la simplificación de la teoría del cierre clásico o de cremallera, en que el fallo del neuroporo anterior produciría la anencefalia y el del posterior o caudal a la espina bífida, pero no va en contra del cierre múltiple del tubo neural.

No se conoce la razón de que unos DTN se localicen en el propio punto de cierre y otros en la zona de con-

fluencia entre cierres. Si la causa debe atribuirse a una variabilidad genética en la situación de los cierres o en la capacidad de reparación del fallo de cierre o bien a que existan dos mecanismos de producción de los DTN^{32,34}, es una cuestión debatida.

En nuestra serie, el 5,74% del total de los DTN tienen etiología conocida, ambiental, génica o cromosómica^{2,3,33}. Entre los síndromes génicos (2,17% de los DTN) se observa preferencia por la afectación del punto 4 (síndromes de Meckel y Warbug), como se ha señalado por otros autores³².

Las cromosomopatías suponen el 1,27% del total de los DTN diagnosticados, cifra inferior al 6,9% obtenido en series de diagnóstico prenatal³⁸ y en abortos espontáneos³⁹. La cromosomopatía más diagnosticada entre los pacientes con DTN es la trisomía 18^{38,40} y el cierre afectado con más frecuencia el punto 1^{32,38,40}. En nuestro estudio este cierre 1 está afectado también en un recién nacido con delección 6q. Recientemente se ha notificado una monosomía X con fallo de dicho cierre³⁹. Por lo tanto, la afectación del punto 1 no parece específica de un exceso de material cromosómico, como se había propuesto previamente⁴⁰.

La exposición al ácido valproico es la más frecuente entre nuestros niños con DTN de etiología ambiental, seguida de la embriopatía diabética. Sólo se ha diagnosticado una embriopatía alcohólica entre los pacientes con DTN, si bien la ingesta alcohólica es difícil de analizar por entrevista materna. Aunque la contribución etiológica de los agentes ambientales es baja (2,3% del total de DTN), existe posibilidad de actuación por medio de un buen control del embarazo.

En relación a la presentación clínica, el 16,20% de los DTN pertenecen a la categoría de asociados a otros defectos congénitos en niños polimalformados, al igual que en otras series^{2,3,24}. Es la afectación del cierre 4 (grupo 3), seguida de los DTN discontinuos (grupo 6) y de la afectación del cierre 3 y otros cierres (grupo 5), las que con más frecuencia presentan otras malformaciones no derivadas del DTN, al igual que en estudios que clasifican los DTN según el nivel del defecto^{4,24}.

Finalmente, las diferencias clínicas y epidemiológicas obtenidas en el estudio de los DTN según el nivel de la lesión, apoyarían la heterogeneidad etiológica de los DTN y el posible control por genes diferentes de los distintos puntos de cierre del tubo neural y una susceptibilidad distinta para los factores ambientales de cada punto de cierre en particular.

En conclusión, el estudio de nuestra población entre los años 1976 y 1995, permite determinar la frecuencia basal al nacimiento de los DTN en la población española y la repercusión del aborto tras diagnóstico prenatal. La tasa obtenida de prevalencia al nacimiento de estos defectos es similar a la de otras zonas de Europa mediterránea. Entre los DTN de causa conocida se detectan preferencias por el fallo de determinados puntos de cierre.

Los DTN más frecuentes en recién nacidos vivos son los correspondientes al fallo de los puntos 5 y 1 + 5 (espinas bifidas bajas). La mayoría de los DTN de origen desconocido (multifactoriales) se presentan clínicamente como defectos aislados. Se observa dos tipos de DTN: el que se produce por fallo en el propio punto de cierre y el que tiene lugar en la zona donde dos cierres confluyen.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los colaboradores del ECEMC que recogieron los datos y los corrigieron y procesaron. Este trabajo se ha realizado en parte con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo.

BIBLIOGRAFÍA

- Little J, Elwood M. Geographical variation. En: Elwood JM, Little J, Elwood JH, eds. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Oxford: Oxford University Press, 1992; 96-145.
- Holmes LB, Driscoll SG, Atkins L. Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N Engl J Med* 1976; 294: 365-369.
- Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 538-548.
- 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: 827-837.
- Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509-1519.
- Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R et al. Possible prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980; 1: 339-340.
- MRC (Medical Research Council) Vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
- Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-1835.
- 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: 1485-1490.
- Van der Put N, Steegers-Theunissen R, Frosst P, Trijbels F, Eskes TK, Van den Heuvel LP et al. Mutated 5,10 methylenedihydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346: 1070-1071.
- Van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural tube defects? *Am J Human Genet* 1998; 62: 1044-1051.
- International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDM). *Congenital malformations worldwide*. Amsterdam: Elsevier, 1991.
- EUROCAT Working Group. *EUROCAT Report 4: Surveillance of congenital anomalies 1980-1988*. Bruselas: Catholic University of Louvain, 1991.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E. Impacto del diagnóstico prenatal sobre la frecuencia al nacimiento de los defectos del tubo neural en España. *Progr Diag Pren* 1995; 6: 397-406.
- García López E, Ariza Hevia F, Fernández Toral J, Franganillo Fernández A, Moro Bayón C, Mosquera Tenreiro C et al. Prevalencia de los defectos del tubo neural en Asturias, 1987-1993. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 285-289.
- Roberts HE, Moore CA, Cragan JD, Fernhoff PM, Khoury MJ. Impacto del diagnóstico prenatal sobre la prevalencia al nacimiento de defectos del tubo neural. *Pediatrics* (ed. esp.) 1995; 40: 279-282.
- Oakley GP. Prevention of neural tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1546-1547.
- 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: 723-743.
- Golden JA, Chernoff GF. Anterior neural tube closure in the mouse: fuel for disagreement with the classical theory. *Clinical Research* 1983; 31: 127A.
- Busam KJ, Roberts DJ, Golden JA. Clinical teratology and consultation case report. Two distinct anterior neural tubedefects in a human fetus: evidence for an intermittent pattern of neural tube defects. *Teratology* 1993; 48: 399-403.
- Martínez-Frías ML, Sanchis A, Aparicio P, Blanco M, García MJ, Gómez-Ullate J et al. Description of the characteristics of cases with noncontiguous neural tube defects identified in a series of consecutive births. *Teratology* 1998; 57: 13-16.
- Martínez-Frías ML. *Manual Operacional*. ECEMC. Madrid, 1995.
- Martínez-Frías ML, Sanchis A. Teoría de los múltiples puntos de cierre del tubo neural. Tipos y análisis de las frecuencias de los defectos de los diferentes puntos de cierre. *Progr Diag Prenat* 1996; 8: 161-172.
- 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: 143-149.
- Moore CA, Song Li, Zhu Li, Shi-xin Hong, Hai-qin Gu, Berry RJ et al. Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in Northern China. *Am J Med Genet* 1997; 73: 113-118.
- Cañada E, Bedoya JM, Bermejo A. Incidencia de los defectos del tubo neural en la provincia de Sevilla. Posibles causas de su descenso. *Progr Diagn Pren* 1991; 3: 121-129.
- García-Miñaur S, Salvador J, Mosquera C, Castro V, Plasencia A, García López E. Prevalencia de los defectos de tubo neural en Asturias. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 525-526.
- Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdoro C, Bermejo E. Frecuencias de DTN y síndrome de Down en recién nacidos en Santander. Significado de las cifras de frecuencia corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. (*Prog Obst Ginecol*). En prensa.
- Cornel MC, Leurquin P, De Walle HE, Staal-Schreinemachers AL, Beekhuis JR. Epidemiology of prenatal diagnosis and selective pregnancy termination because of fetal neural tube defects in The Netherlands in comparison to other European countries. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 2239-2244.
- Velie EM, Shaw GM. Impact of prenatal diagnosis and elective termination on prevalence and risk estimates of neural tube defects in California, 1989-1991. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 473-479.
- Murphy M, Seagroatt V, Hey K, O'Donnell M, Godden M, Jones N et al. Neural tube defects 1974-1994—down but not out. *Arch Dis Child Fetal Neonatal-Ed* 1996; 75: F133-134.
- Van Allen MI. Multisite neural tube closure in humans. *Birth Defects* 1996; 30: 203-225.

33. Myriantopoulos NC, Melnick M. Studies in neural tube defects I. Epidemiologic and etiologic aspects. *Am J Med Genet* 1987; 26: 783-796.
34. Golden JA, Chernoff GF. Multiple sites of anterior neural tube closure in humans: evidence from anterior neural tube defects (Anencephaly). *Pediatrics* 1995; 95: 506-510.
35. Moore CA, Song Li, Shi-xin Hong, Van Allen MI, Zhu Li, Berry RJ et al. Sites of neural tube closure failure. A new approach to the epidemiology of neural tube defects. *Proceeding of the Greenwood Genetic Center* 1995; 14: 48-49.
36. Urioste M, Rosa A. Anencephaly and faciocranoschisis: evidence of complete failure of closure 3 of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1998; 75: 4-6.
37. Seller MJ. Sex, neural tube defects, and multisite closure of human neural tube. *Am J Med Genet* 1995; 58: 332-336.
38. Hume RF Jr, Drugan A, Reichler A, Lampinem J, Martin LS, Johnson MP et al. Aneuploidy among prenatally detected neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996; 61: 171-173.
39. Coerdts W, Miller K, Holzgreve W, Rauskolb R, Schwinger E, Rehder H. Neural tube defects in chromosomally normal and abnormal human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 410-415.
40. Seller MJ. Neural tube defects, chromosome abnormalities and multiple closure sites for the human neural tube. *Clin Dysmorphol* 1995; 4: 202-207.