

## ARTÍCULO ORIGINAL

### **Malformaciones congénitas del sistema nervioso central. Algunos determinantes maternos reguladores del desarrollo**

Dra. Damarys Sotomayor Oliva<sup>1</sup>, Dra. Delia Sotomayor Oliva<sup>2</sup>, Dr. Daniel Rubio Méndez<sup>3</sup>, Dra. Mireya Martínez Velásquez<sup>4</sup>, Dra. Alis Cantalapiedra Luque<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Embriología Humana. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Embriología Humana. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Cuba.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Bioquímica Clínica. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba.

<sup>4</sup> Especialista de II Grado en Embriología Humana. Máster en Enfermedades Infecciosas. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba.

<sup>5</sup> Especialista de II Grado en Anatomía Humana. Máster en Medicina Natural y Tradicional. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba.

---

## RESUMEN

Se realiza un estudio observacional y retrospectivo para caracterizar las malformaciones congénitas del sistema nervioso central en fetos y los determinantes maternos reguladores del desarrollo asociados a ellas durante el período 2006-2010 en Guantánamo. El universo está constituido por 61 gestantes a cuyos fetos se les diagnostican malformaciones del Sistema Nervioso Central. Los datos son obtenidos de las historias clínicas archivadas en el Centro de Genética Provincial. Las malformaciones se diagnostican principalmente en los años 2007 y 2010, destacándose la anencefalia y la hidrocefalia. Predominan las madres de procedencia rural, con edades de 18 a 35 años y escolaridad politécnica o preuniversitaria. La falta de ingestión de ácido fólico de las madres, previa a la gestación, resultó ser el determinante materno asociado más identificado en la aparición de malformaciones congénitas del sistema nervioso central.

**Palabras clave:** malformaciones congénitas, sistema nervioso central, determinantes maternos reguladores del desarrollo

---

## **INTRODUCCIÓN**

En el desarrollo histórico de la humanidad, las malformaciones congénitas se presentan teniendo distintas explicaciones, atribuyéndoles significados que oscilan entre ciencia y superstición.

En los siglos XIX y XX los incesantes descubrimientos en el campo de la genética, embriología y pediatría contribuyen a esclarecer el origen de las malformaciones congénitas, logrando importantes éxitos en el tratamiento y un incremento en la supervivencia y calidad de vida de los afectados.<sup>1</sup>

Durante la tercera semana de desarrollo, el ectodermo aumenta de grosor por la acción inductora de la notocorda y forma la placa neural, fenómeno que marca el inicio del proceso de neurulación, el cual culmina con la formación del tubo neural, quedando el sistema nervioso representado por una estructura tubular cerrada con una porción caudal estrecha, la médula espinal y una porción cefálica mucho más ancha, caracterizada por varias dilataciones, las vesículas cerebrales primarias: cerebro anterior, medio y posterior, de las cuales posteriormente derivarán las vesículas secundarias que darán origen a las estructuras definitivas del sistema nervioso central.

El cierre defectuoso del tubo neural en el extremo cefálico causa anencefalia, incompatible con la vida y en el extremo caudal, mielomeningocele lumbosacro, generalmente asociado a parálisis parcial o completa de extremidades inferiores.<sup>2</sup>

Las malformaciones congénitas del sistema nervioso central corresponden a defectos estructurales del sistema nervioso, de origen multifactorial, que debido a la gran complejidad en su evolución embriológica son bastante comunes, estas ocupan el segundo lugar dentro de las malformaciones congénitas, sólo superadas por las malformaciones cardíacas.<sup>3</sup>

No obstante a pesar de su importancia desde el punto de vista médico como social, se desconoce la causa del 50 al 70 % de los casos.<sup>2,4</sup>

El desarrollo humano se caracteriza por patrones secuenciales de crecimiento y maduración orgánica, regulados por un grupo de factores, maternos, fetales y placentarios denominados determinantes del crecimiento y desarrollo fetal, alguna alteración en cualquiera de ellos puede dar lugar a un desarrollo anormal

Estos trastornos involucran un alto costo social y psicológico para el sujeto afectado, familia y sociedad, ya que se asocian a muerte

inevitable, a una discapacidad grave y permanente y en algunos casos a retraso mental.<sup>2</sup>

Las malformaciones congénitas del sistema nervioso central constituyen un problema de salud importante, debido a que son anomalías severas y con repercusión en la calidad de vida de los afectados. Por otro lado, como subgrupo, representan del 20 al 45 % de las anomalías congénitas reportadas en las pérdidas gestacionales y en la mortalidad peri y postnatal.<sup>5,6</sup>

La incidencia es variable, según zona geográfica, así en el Reino Unido, particularmente en Irlanda se dan cifras de hasta 8 por 1000 nacidos vivos (NV). Las cifras de Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAM) en que se incluyen cifras de hospitales chilenos, bordea 0.8 por 1000 NV.<sup>2</sup>

En Cuba constituyen la segunda causa de muerte en niños menores de un año, con prevalencia al nacimiento de 1.7 x 10 000 nacimientos, por lo que se le confiere un lugar prioritario en los programas médicos del país.

Algunas de estas anomalías son previsibles, ya que se producen en gestantes con uno o varios factores determinantes del crecimiento y desarrollo fetal alterados, pero su carácter multifactorial hace que, en muchos casos, sean imprevisibles y se presenten también en gestantes donde no se evidencia la alteración de dichos factores.

A pesar de que en Cuba existe un programa de diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas, con el fin de identificar posibles defectos congénitos antes del nacimiento, anualmente se reportan casos de defectos diagnosticados al nacimiento y de interrupciones de embarazos por esta causa.<sup>7</sup>

## **MÉTODO**

Se realiza un estudio observacional y retrospectivo con el propósito de caracterizar las malformaciones congénitas del sistema nervioso central en fetos y algunos determinantes maternos reguladores del desarrollo, en la provincia Guantánamo desde el 2006 hasta el 2010.

El universo está constituido por 61 gestantes a las que se les diagnostican fetos con malformaciones congénitas del SNC, cuyas historias clínicas se encontraban archivadas en el Centro de Genética Provincial y estaban debidamente confeccionadas, respetando la confidencialidad de los datos contenidos en ellas.

Se recoge el número de casos con malformaciones congénitas del sistema nervioso central que fueron diagnosticadas en cada una de los años en que se efectuó el estudio. Y se confecciona una planilla de vaciamiento donde son vertidos los siguientes datos: tipos de malformaciones congénitas del SNC y las distribuciones de las mismas según variables sociodemográficas (procedencia, escolaridad) y determinantes maternos reguladores del desarrollo abordados en el estudio (edad materna, ingestión de ácido fólico, antecedentes enfermedades crónicas de la madre, hábitos tóxicos, reincidencia de abortos espontáneos (3 o más), paridad, exposición a agentes químicos y físicos así como antecedente de hijos con malformaciones congénitas del SNC.

Se dividen estas malformaciones en dos grupos, un primer grupo con las causadas por defecto de cierre del tubo neural y un segundo grupo con las malformaciones congénitas del SNC debidas a otras causas.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La epidemiología de las malformaciones congénitas y su complejidad etiológica, pueden ser las causas de variaciones regionales importantes que justifican la realización de estudios para una mejor comprensión de la situación concreta de un área geográfica determinada.<sup>12</sup> El diagnóstico prenatal obviamente incide de manera determinante en el balance de las tasas de mortalidad fetal y postnatal por defectos congénitos.

En el período que abarcó este estudio se presentaron 61 casos de embarazadas a cuyos fetos se les diagnosticó malformaciones congénitas del SNC (Gráfico 1) observándose variaciones en el número de casos de estas, presentándose un mayor número de casos en los años 2007 y 2010 con 15 casos en cada uno (24.6 %), y esta cifra, duplica el total de casos diagnosticados en el año 2006, estos resultados permiten concluir que existe una tendencia al incremento en la frecuencia de aparición de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central.

Este hecho probablemente se deba a diversos factores como: nivel socioeconómico bajo, embarazos no planeados y, por consiguiente, falta de suplementación con ácido fólico<sup>17</sup>, también influenciado por el perfeccionamiento del programa de pesquiasaje de las malformaciones durante los últimos años, donde se realiza la titulación de la alfafetoproteína en el suero materno, a la totalidad de gestantes para

detectar alteraciones del desarrollo, seguido de ultrasonido genético en caso de resultar ésta alterada.

De las malformaciones congénitas estudiadas un (62.3 %) fueron causadas por defectos de cierre del tubo neural (Tabla 1) y dentro de estas la anencefalia (23 %) que ocupa el primer lugar, seguida de la espina bífida con mielomeningocele y dentro de las malformaciones del sistema nervioso debido a otras causas la hidrocefalia resultó ser el tipo de malformación más frecuente 21.3 %. Predominaron las mujeres con edad óptima para la gestación (82.0 %) (Tabla 2) destacándose este rango de edad, en el grupo de malformaciones del sistema nervioso central causadas por defectos de cierre del tubo neural 52.5 %. Mientras que en las madres menores de 18 años (11.5 %) predominó el grupo de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central debido a otras causas, no observándose en este último ninguna madre mayor de 35 años, este rango de edad se relacionó con las malformaciones congénitas del sistema nervioso central causadas por defecto de cierre del tubo neural (6.6 %) por lo que quedó descartado las genopatías por avanzada edad materna y sólo 3 mujeres (12 %) tuvieron su embarazo después de los 35 años de edad.

El déficit de ácido fólico ocasiona daños en la formación de la médula espinal y el cerebro. Del total de gestantes de ambos grupos solo 3 casos refirieron haber ingerido ácido fólico previo a la gestación (Tabla 3) y el (95.1 %) negó haber ingerido el medicamento, al parecer este hallazgo se debe a que las madres no planificaron su embarazo por tanto no tienen ingesta de vitaminas y minerales previo al mismo.

Es importante resaltar en esta tabla que la falta de ingestión de ácido fólico predominó con (59 %), en las embarazadas con fetos que presentan malformaciones congénitas del SNC causadas por defectos del cierre del tubo neural con respecto al grupo de las ocasionadas por otras causas (36.1 %).

En este estudio existió predominio de las gestantes nulíparas (52 %) respecto a las multíparas (47.5 %). (Tabla 4). Al comparar ambos grupos de estudio se constata que el mayor número de nulíparas perteneció al grupo de las malformaciones congénitas del SNC debidas a otras causas (27.9 %), mientras que las madres multíparas predominaron en el grupo de las malformaciones congénitas del SNC causadas por un defecto de cierre del tubo neural (37.7 %), con relación al grupo de las debidas a otras causas donde solo se presentó en el (9.8 %) de los casos.

## CONCLUSIONES

- ✓ Los años de mayor incidencia de malformaciones congénitas del SNC en la Provincia de Guantánamo fueron 2007 y 2010, destacándose entre ellas la anencefalia y la hidrocefalia.
- ✓ La mayoría de las gestantes estudiadas fueron de procedencia rural y tuvieron escolaridad politécnica o preuniversitaria.
- ✓ El determinante materno asociado más identificado en la aparición de malformaciones congénitas de SNC fue la falta de ingestión de ácido fólico.

## RECOMENDACIONES

- ✓ Incrementar la conciencia social con estrategias eficaces en la promoción y educación para la salud, del uso del ácido fólico en la prevención de las malformaciones congénitas.
- ✓ Promover la realización de estudios analíticos sobre el tema del presente trabajo que permitan establecer una real asociación causal de los resultados obtenidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robaina Castellanos MS. El pesquisaje masivo en la atención de la madre y el niño [Internet]. [Citado 12 septiembre 2011]. [aprox. 40p.] Disponible en <http://www.sld.cu/galerias/pdf/uvs/patologiaclinica/res222.pdf>
2. El alcohol en el embarazo aumenta el riesgo de malformaciones congénitas[Internet]. [Actualizado 28 septiembre 2008; citado 13 octubre.
3. Aranda I, García M, Romero L. Arnold Chiari like complex malformation of central nervous system in an Alpine French goat. *Veterinaria México* [Internet]. 2011, Jan [cited April 5, 2012]; 42(1): 77-81. Available from: MedicLatina.
4. Acciarri N, Galassi E, Giulioni M, Pozzati E, Grasso V, Calbucci F, *et al.* Cavernous malformations of the central nervous system in the pediatric age group. *Pediatric Neurosurgery* [Internet]. 2009[cited April 5, 2012]; 45(2): 81-104.
5. Adeleye A, Dairo M, Olowookere K. Central nervous system congenital malformations in a developing country: issues and challenges against their prevention. *Child's Nervous System: Chns: Official Journal Of The International Society For Pediatric*

- Neurosurgery [Internet]. 2010, July [cited April 5, 2012]; 26(7): 919-924.
6. Marco P, Merello E, Mascelli S, Capra V. Current perspectives on the genetic causes of neural tube defects. *Neurogenetics*. 2007; 7: 201-221.
  7. Ceylaner S, Ceylaner G, Gunyeli I, Ekici E, Tug M, Taner D, *et al*. Postmortem evaluation of 220 prenatally diagnosed fetuses with neural tube defects: Detection of associated anomalies in a Turkish population. *Prenat Diagn*. 2007; 26:147-153.
  8. San Millán Ruiz D, Gailloud P. Cerebral developmental venous anomalies. *Child's Nervous System: Chns: Official Journal Of The International Society For Pediatric Neurosurgery* [Internet]. 2010, Oct [cited April 5, 2012]; 26(10): 1395-1406.
  9. Pedraz García C, Carbajosa Herrero B, Zaballos F, García González P, Santos Borbujo J. Malformaciones del tubo neural presentes al nacimiento. *Bol Pediatr Asturias*. 2007; 47: 72-73.
  10. Taboada Lugo N, León Mollinedo C, Martínez Chao S, Díaz Inufio O, Quintero Escobar K. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo *Rev. Cubana Obstet. Ginecol*. 2006; 32(2).
  11. Cuba. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.
  12. Martínez de Santelices Cuervo A, Llamas Paneque A. Estudio de la incidencia de las muertes fetales y neonatales por malformaciones congénitas en el municipio 10 de Octubre: 1981-2005 *Rev. Cubana Genet Comunit*. 2008; 2(3): 39-43.
  13. Ardeshiri A, Ardeshiri A, Beiras-Fernandez A, Steinlein O, Winkler P. Multiple cerebral cavernous malformations associated with extracranial mesenchymal anomalies. *Neurosurgical Review* [Internet] 2008, Jan [cited April 5, 2012]; 31(1): 11-17.
  14. Zhe M, Cun L, Biping D, Shaogang D, Guowei T, Xun Q, *et al*. Different protein profile in amniotic fluid with nervous system malformations by surface-enhanced laser desorption-ionization/time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF-MS) technology. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research* [Internet] 2010, Dec [cited April 5, 2012]; 36(6): 1195-1203. Available from: Academic Search Premier.
  15. Graeni C, Stepper F, Sturzenegger M, Merlo A, Verlaan D, Siegel A, *et al*. Inherited cavernous malformations of the central nervous system: clinical and genetic features in 19 Swiss families. *Neurosurgical Review* [Internet]. 2010, Jan [cited April 5, 2012]; 33(1): 47-51.
  16. Vázquez Martínez V, Torres González C, González Jiménez G, Hernández del Sol Y, López Rodríguez del Rey AM. Malformaciones congénitas mayores. Factores de riesgo relevantes. Cienfuegos. 2000-2005. *Medisur*. 2008; 6(1).

17. Kibar Z, Torban E, Mc Dearnid JR. Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects. *N Engl J Med*. 2007; 356(14): 1432-7.
18. Cortés F. Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural. *Rev. Chil Pediatr*. 2007; 74: 208-212.
19. Ma Z, Liu C, Deng B, Dong S, Tao G, Qu X, et al. Different protein profile in amniotic fluid with nervous system malformations by surface-enhanced laser desorption-ionization/time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF-MS) technology. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [Internet]. 2010, Dec [cited April 5, 2012]; 36(6): 1195-1203.
20. Krings T, Thron A, Geibprasert S, Agid R, Hans F, Reinges M, et al. Endovascular management of spinal vascular malformations. *Neurosurgical Review* [Internet]. 2010, Jan [cited April 5, 2012]; 33(1): 1-9.
21. Barboza-Argüello M, Umaña-Solís LM. Análisis de diez años de registro de malformaciones congénitas en Costa Rica. *AMC*. 2008; 50(4): 221-229.
22. Farias Serrato F. Defectos de tubo neural en hijos de mujeres expuestas a contaminantes ambientales en la zona metropolitana de Guadalajara 2003-2005. *Arch Neurocién (Mex)*. 2006[3 noviembre 2009]; 11(6): 146-152. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2006/ane063b>
23. Zuccaro G, Argañaraz R, Villasante F, Ceciliano A. Neurosurgical vascular malformations in children under 1 year of age. *Child's Nervous System: Chns: Official Journal Of The International Society For Pediatric Neurosurgery* [Internet]. 2010, Oct [cited April 5, 2012]; 26(10): 1381-1394.
24. Rodríguez Loureiro JL. Diagnóstico clínico y tratamiento quirúrgico de un meningocele occipital. *Rev. Med Electrón*. Ago 2011; 33(4):534-539.
25. Bonino A, Gómez P, Cetraro L, Etcheverry G, Pérez W. Malformaciones congénitas: incidencia y presentación clínica. *Arch Pediatr Urug*. 2007; 77(3): 225-228.
26. Nazer HJ, López-Camelo J, Castilla E. Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. *Rev. Méd Chile*. 2008; 129(5): 531-9.
27. Colectivo de Autores. *Por la vida. Estudio psicosocial de las personas con discapacidades y estudio psicopedagógico, social y clínico genético de las personas con retraso mental en Cuba*. La Habana: Editorial Abril; 2003.
28. Chan A, Li D, Berg M, Whitehead K. Recent insights into cerebral cavernous malformations: animal models of CCM and the human phenotype. *The FEBS Journal* [Internet]. 2010, Mar [cited April 5, 2012]; 277(5): 1076-1083.
29. Misciagna S, Iuvone L, Mariotti P, Silveri M. Verbal short-term memory and cerebellum: evidence from a patient with congenital



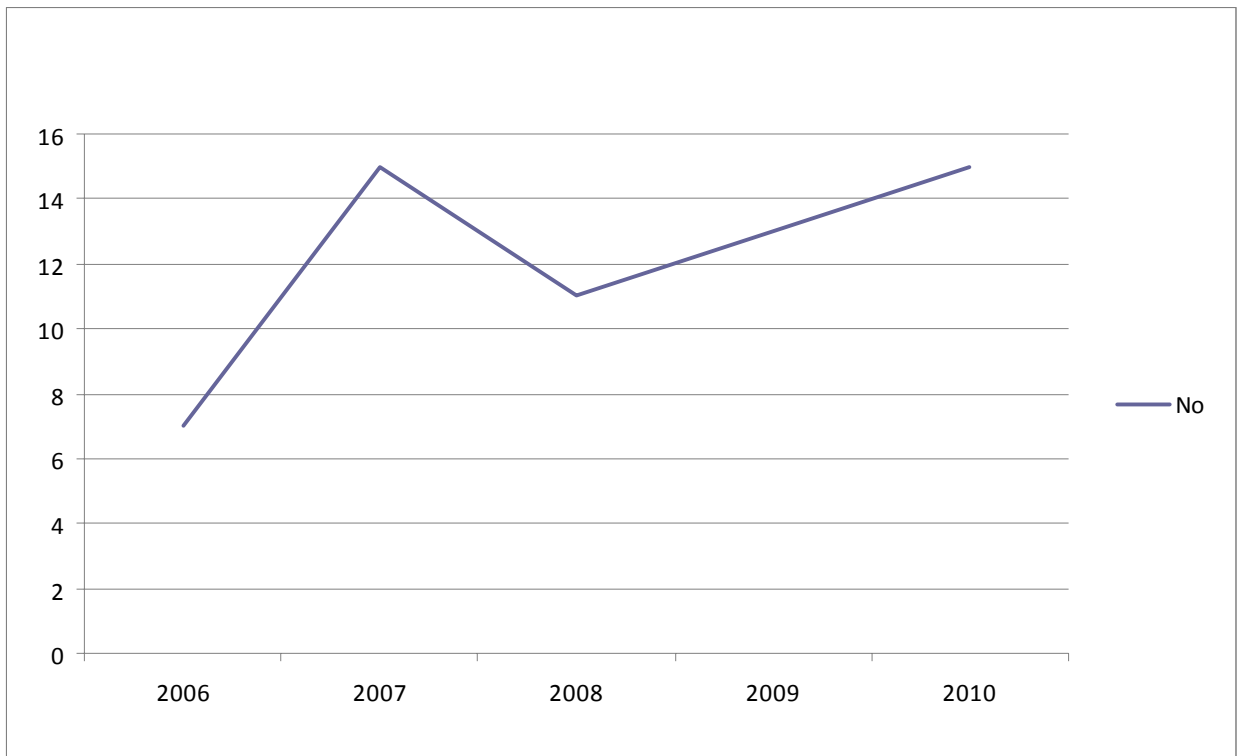
- cerebellar vermis hypoplasia. *Neurocase* [Internet]. 2010, Apr [cited April 5, 2012]; 16(2): 119-124.
30. Joó JG, Beke A, Papp C, Tóth-Pál E, Csaba A, Szigeti Z, *et al.* Neural tube defects in the sample of genetic counselling. *Prenat Diagn.* 2007; 27: 912-921.
  31. Hernández ML, Romero Fasolino M, Morales-Machín A, Angarita Espina M. Defectos del tubo neural en productos de abortos espontáneos. *Rev. Obstet Ginecol Venez.* 2009; 69 (1).
  32. Ozgen B, Senocak E, Oguz K, Soylemezoglu F, Akalan N. Radiological features of childhood giant cavernous malformations. *Neuroradiology* [Internet]. 2011, Apr [cited April 5, 2012]; 53(4): 283-289.
  33. Foroughi M, Kemeny A, Lehecka M, Wons J, Kajdi L, Marks S, *et al.* Operative intervention for delayed symptomatic radionecrotic masses developing following stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations--case analysis and literature review. *Acta* [Internet]. 2010, May [cited April 5, 2012]; 152(5): 803-815.

**Recibido:** 29 de Febrero de 2012

**Aprobado:** 23 de Marzo de 2012

**Dra. Damaris Sotomayor Oliva.** Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba. Email: [drubio@unimed.gtm.sld.cu](mailto:drubio@unimed.gtm.sld.cu)

**GRÁFICO 1. TENDENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. GUANTÁNAMO 2006-2010**



**TABLA 1. TIPOS DE MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

| Malformaciones del Sistema Nervioso Central | No. | %     |
|---|-----|-------|
| Por defectos del cierre de tubo neural      | 38  | 62.3  |
| Anencefalia                                 | 14  | 23.0  |
| Espina bífida + mielomeningocele            | 10  | 16.4  |
| Espina bífida + meningocele                 | 7   | 11.5  |
| Meningoencefalocele                         | 5   | 8.2   |
| Meningocele craneal                         | 2   | 3.3   |
| Por otras causas                            | 23  | 37.7  |
| Hidrocefalia                                | 13  | 21.3  |
| Holoprosencefalia                           | 3   | 5.0   |
| Anomalías del <i>septum</i> pelúcido        | 2   | 3.3   |
| Agnesia de cuerpo calloso                   | 1   | 1.6   |
| Colpocefalia                                | 1   | 1.6   |
| Síndrome de Dandy-Walker                    | 1   | 1.6   |
| Agnesia de hemisferio cerebral              | 1   | 1.6   |
| Siringomelia                                | 1   | 1.6   |
| Total                                       | 61  | 100.0 |

**TABLA 2. EDAD MATERNA**

| Edad materna | Causas                              |      |       |      | Total |       |
|--------------|-------------------------------------|------|-------|------|-------|-------|
|              | Defectos de cierre del tubo neural. |      | Otras |      |       |       |
|              | No.                                 | %    | No.   | %    | No.   | %     |
| Menor de 18  | 2                                   | 3.3  | 5     | 8.2  | 7     | 11.5  |
| 18 - 35      | 32                                  | 52.5 | 18    | 29.5 | 50    | 82.0  |
| Mayor de 35  | 4                                   | 6.6  | -     | -    | 4     | 6.6   |
| Total        | 38                                  | 62.3 | 23    | 37.7 | 61    | 100.0 |

**TABLA 3. INGESTIÓN DE ACIDO FÓLICO PREVIO AL EMBARAZO**

| Ingestión de ácido fólico previo a la gestación | Causas                            |      |       |      | Total |       |
|---|-----------------------------------|------|-------|------|-------|-------|
|   | Defectos de cierre de tubo neural |      | Otras |      |       |       |
|   | No.                               | %    | No.   | %    | No.   | %     |
| Sí  | 2                                 | 3.3  | 1     | 1.6  | 3     | 4.9   |
| No  | 36                                | 59.0 | 22    | 36.1 | 58    | 95.1  |
| Total   | 38                                | 62.3 | 23    | 37.7 | 61    | 100.0 |

**TABLA 4. CASOS CON MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PARIDAD DE LA MADRE**

| Paridad de la madre | Causas                            |      |       |      | Total |       |
|---------------------|-----------------------------------|------|-------|------|-------|-------|
|                     | Defectos de cierre de tubo neural |      | Otras |      |       |       |
|                     | No.                               | %    | No.   | %    | No.   | %     |
| Nulípara            | 15                                | 24.6 | 17    | 27.9 | 32    | 52.5  |
| Múltipara           | 23                                | 37.7 | 6     | 9.8  | 29    | 47.5  |
| Total               | 38                                | 62.3 | 23    | 37.7 | 61    | 100.0 |