

**LOS DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL: ASPECTOS
EMBRIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y PREVENTIVOS**

**NEURAL TUBE CLOSURE DEFECTS: EMBRYOLOGIC, CLINICAL AND
PREVENTIVE ASPECTS**

**DEFEITOS DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL: ASPECTOS
EMBRIOLÓGICOS, CLÍNICOS E PREVENTIVOS**

 <https://doi.org/10.56238/sevened2025.023-001>

Ramón Miguel Vargas-Vera

PhD

<https://orcid.org/0000-0002-1922-8983>

Universidad Católica Santiago de Guayaquil

Universidad de Guayaquil

Guayaquil Ecuador

dr.ramonvargasvera@hotmail.com

Martha Verónica Placencia-Ibadango

PhD

<https://orcid.org/0000-0003-3967-6166>

Universidad de Guayaquil

Guayaquil Ecuador

marhitaplacencia1975@hotmail.com

Freddy Alberto Cabrera Patiño

MD.

<https://orcid.org/0009-0006-2622-3730>

Universidad de Guayaquil Ecuador

drfreddycabrera71@gmail.com

Milena Anabel Feijoo Espinosa

<https://orcid.org/0000-0003-4498-7268>

Universidad de Cuenca

Cuenca Ecuador

Milefe01@gmail.com

Saúl Alexander Alencastro-Placencia

MD

<https://orcid.org/0000-0003-2930-6137>

Universidad Católica Santiago de Guayaquil

Guayaquil Ecuador

saulalexander20@hotmail.com



Kalid Stefano Vargas-Silva

MD.

<https://orcid.org/0009-0008-3718-3329>

Universidad de Buenos Aires

Buenos Aires Argentina

kalidvargas14@hotmail.com

Moisés Esteven Zambrano Burbano

MD.

<https://orcid.org/0009-0005-4185-1930>

Universidad de Guayaquil

Guayaquil, Ecuador

moisesedab@gmail.com

Ingrid Mariela Toapanta-Rea

MD

<https://orcid.org/0000-0002-5823-9239>

Universidad de Guayaquil

Guayaquil – Ecuador

ingrid.mtr85@gmail.com

RESUMEN

Gracias al progresivo avance de las técnicas de diagnóstico genético prenatal, tanto desde el punto de vista clínico, bioquímico y genético, se ha mejorado la detección de ciertas enfermedades del embrión y del feto, particularmente de las anomalías del sistema nervioso central. La introducción de la ultrasonografía ha permitido la realización de diagnósticos precoces de estas anomalías, minimizando la necesidad de procedimientos invasivos que podrían comprometer la viabilidad fetal (Bianchi et al., 2019). Los avances en la ecografía han sido espectaculares, resultado del esfuerzo de numerosos investigadores que han desarrollado equipos con mayor capacidad resolutoria, permitiendo evaluar el producto de la gestación desde su etapa embrionaria. Estos nuevos procedimientos han mejorado significativamente la precisión diagnóstica y la identificación de complicaciones en un gran número de enfermedades del sistema nervioso central, en particular los defectos del cierre del tubo neural (DCTN). Por ello, en esta investigación se revisan las patologías relacionadas con los DCTN, con un enfoque especial en los aspectos biomoleculares del desarrollo embrionario, los factores epidemiológicos y la utilidad del cribado mediante alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno y líquido amniótico, así como la ecografía de alta resolución como método diagnóstico complementario. Además, se abordan estrategias preventivas para reducir la incidencia y recurrencia de estas anomalías. Esta investigación representa un aporte significativo para la comprensión de las patologías que pueden ser diagnosticadas mediante cribado bioquímico y ecográfico, facilitando su seguimiento y manejo por parte de profesionales en obstetricia, perinatología y genética.

Palabras clave: Diagnóstico genético prenatal. Defectos del cierre del tubo neural (DCTN). Ecografía de alta resolución. Sistema nervioso central fetal.

RESUMO

Graças ao avanço progressivo das técnicas de diagnóstico genético pré-natal, do ponto de vista clínico, bioquímico e genético, a detecção de determinadas doenças do embrião e do feto melhorou, principalmente as anomalias do sistema nervoso central. A introdução da ultrassonografia permitiu o diagnóstico precoce dessas anomalias, minimizando a necessidade de procedimentos invasivos que poderiam comprometer a viabilidade fetal (Bianchi et al., 2019). Os avanços na ultrassonografia foram espetaculares, como resultado dos esforços de vários pesquisadores que desenvolveram equipamentos com maior capacidade de resolução, permitindo a avaliação do produto da gestação desde o estágio

embrionário. Esses novos procedimentos melhoraram significativamente a precisão do diagnóstico e a identificação de complicações em um grande número de doenças do sistema nervoso central, em particular os defeitos de fechamento do tubo neural (DTNs). Portanto, nesta pesquisa, revisamos as patologias relacionadas aos DTNs, com foco especial nos aspectos biomoleculares do desenvolvimento embrionário, nos fatores epidemiológicos e na utilidade da triagem de alfa-fetoproteína (AFP) no soro materno e no líquido amniótico, bem como no ultrassom de alta resolução como método de diagnóstico complementar. Além disso, são abordadas estratégias preventivas para reduzir a incidência e a recorrência dessas anomalias. Esta pesquisa representa uma contribuição significativa para a compreensão das patologias que podem ser diagnosticadas por meio de triagem bioquímica e ultrassonográfica, facilitando o acompanhamento e o gerenciamento por profissionais de obstetrícia, perinatologia e genética.

Palavras-chave: Diagnóstico genético pré-natal. Defeitos de fechamento do tubo neural (DTN). Ultrassom de alta resolução. Sistema nervoso central do feto.

ABSTRACT

Thanks to the progressive advancement of prenatal genetic diagnosis techniques, both from the clinical, biochemical and genetic point of view, the detection of certain diseases of the embryo and fetus has improved, particularly central nervous system anomalies. The introduction of ultrasonography has allowed early diagnosis of these anomalies, minimizing the need for invasive procedures that could compromise fetal viability (Bianchi et al., 2019). Advances in ultrasound have been spectacular, the result of the efforts of numerous researchers who have developed equipment with greater resolution capacity, making it possible to evaluate the product of gestation from its embryonic stage. These new procedures have significantly improved diagnostic accuracy and the identification of complications in a large number of diseases of the central nervous system, in particular neural tube closure defects (NTDs). Therefore, in this research the pathologies related to NTDs are reviewed, with a special focus on the biomolecular aspects of embryonic development, epidemiological factors and the usefulness of screening by alpha-fetoprotein (AFP) in maternal serum and amniotic fluid, as well as high-resolution ultrasound as a complementary diagnostic method. In addition, preventive strategies to reduce the incidence and recurrence of these anomalies are addressed. This research represents a significant contribution to the understanding of the pathologies that can be diagnosed by biochemical and ultrasound screening, facilitating their follow-up and management by professionals in obstetrics, perinatology and genetics.

Keywords: Prenatal genetic diagnosis. Neural tube closure defects (NTCD). High resolution ultrasound. Fetal central nervous system.

1 INTRODUCCION

Los defectos del cierre del tubo neural (DCTN) son malformaciones congénitas resultantes de una falla en el desarrollo del surco neural alrededor del día 28 del desarrollo embrionario (1). Aproximadamente la mitad de los casos de DCTN corresponden a anencefalia, mientras que el resto incluyen encefalocele y espina bífida (2). A pesar de los avances en la investigación, las causas específicas de los DCTN siguen sin estar completamente definidas, debido a la interacción entre factores genéticos y ambientales que aún no se comprenden en su totalidad (3).

El cribado prenatal de los DCTN se realiza mediante la determinación de los niveles de alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno y líquido amniótico (LA), así como por ecografía de alta resolución, que permite definir con precisión el diagnóstico (4). La evidencia científica ha demostrado que la administración de ácido fólico (AF) reduce significativamente la incidencia de estos defectos congénitos, lo que ha llevado a la implementación de estrategias para aumentar la ingesta de folatos en la población femenina (5)).

El enfoque recomendado por organismos de salud pública es que todas las mujeres en edad reproductiva que no hayan tenido un embarazo previo con DCTN consuman 0,4 mg de AF diariamente al menos cuatro semanas antes de la concepción y hasta el final del primer trimestre (6). En mujeres con antecedentes de embarazos afectados por DCTN, la dosis recomendada es de 4 mg diarios para prevenir la recurrencia (7).

2 PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

Los defectos del cierre del tubo neural son patologías del sistema nervioso central que presentan una prevalencia de 1 a 2 por cada 1000 nacidos vivos, constituyendo un problema de salud pública significativo (8). Entre los principales factores de riesgo se encuentra el déficit de ácido fólico y folatos en la alimentación, lo que ha motivado la implementación de programas de fortificación de alimentos para reducir la ocurrencia y recurrencia de estas malformaciones (9).

En Ecuador, los defectos congénitos, y en particular los DCTN, representan un importante problema debido a sus elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, así como por las graves secuelas discapacitantes que generan. Además del impacto en la calidad de vida de los pacientes, estas malformaciones imponen una carga emocional y económica considerable sobre las familias y la sociedad (10).

En 2006, se notificaron en la provincia de Guayas 100 casos de DCTN, con una tasa de incidencia de 7,8 por cada 10.000 nacidos vivos (11). Sin embargo, desde 2008 se ha observado un ligero descenso en el número de casos, atribuible a un subregistro significativo y deficiencias en la notificación de los mismos, lo que dificulta conocer la magnitud real del problema.

Para abordar esta problemática, es fundamental identificar las comunidades con mayor prevalencia de DCTN y concienciar a la población sobre la importancia de una dieta adecuada y la suplementación con ácido fólico. Asimismo, es necesario reforzar las acciones preventivas y sensibilizar a las autoridades competentes para la implementación de programas de salud con un impacto significativo en la morbimortalidad de esta condición y en la reducción de sus secuelas discapacitantes (12).

3 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿De qué manera influye el déficit de folato en la aparición de los defectos del cierre del tubo neural y cómo podría realizarse una detección precoz de estas malformaciones?

4 OBJETIVO

Determinar la importancia del ácido fólico y la utilización de estrategias de cribado bioquímico y ecográfico en la detección temprana de los defectos del cierre del tubo neural.

5 HISTORIA

En 1964, Hibbard reportó una asociación entre malformaciones y deficiencia de folatos. En 1976, Smithells y colaboradores asociaron la deficiencia de folatos y algunas vitaminas con la recurrencia de los DCTN (13,14). En 1980, se publicaron los resultados de la suplementación con multivitaminas, donde se mostró un 5% de recurrencia en mujeres que no tomaron suplementación, en comparación con un 0.6% en aquellas que sí lo hicieron (15).

(16) sugirió que las mujeres con una dieta adecuada tendrían menos riesgo de recurrencia. En 1981, publicó un ensayo donde mostró una reducción del 60% en el riesgo de recurrencia de embarazos afectados con DCTN, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos (17). Cuatro estudios observacionales publicados en la década de 1980 demostraron que la administración de ácido fólico (AF) y suplementos multivitamínicos durante el periodo periconcepcional tenía un efecto protector contra los DCTN (Czeizel & Dudás, 1992).

En 1991, el CDC publicó una revisión de la evidencia sobre la prevención de la recurrencia de embarazos afectados por DCTN. En los años siguientes, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos recomendó que toda mujer en edad reproductiva consumiera 0.4 mg de AF por día, basándose en los ensayos del Medical Research Council (6). En 1992, se establecieron recomendaciones indicando que todas las mujeres en edad reproductiva deberían ingerir 0.4 mg de AF diarios para reducir el riesgo de espina bífida y otros DCTN (7). En 1999, el Instituto de Medicina reafirmó esta recomendación en sus directrices sobre ingesta dietética de referencia (19)

En un estudio colaborativo entre China y EE.UU., se evidenció que el AF podría ser efectivo para prevenir la recurrencia de DCTN en dosis diarias de 4 mg recomendadas por el PHS (5). Investigaciones italianas intentaron definir la frecuencia de mujeres embarazadas que tomaron AF en el periodo periconcepcional (tres meses antes y dos meses después de la concepción). Se encontró que un 0.1% de parejas sin riesgo no habían tomado AF y tuvieron descendencia con anencefalia; un 4.1% tomaron AF antes del embarazo; un 12.3% durante los dos primeros meses del embarazo y solo un 0.5% en el periodo periconcepcional recomendado (20).

6 ACTUALIDAD CIENTÍFICA

A lo largo del quindenio entre 2000 y 2015, El AF no previene todos los casos de DCTN. Su efecto protector podría ser menor en ciertos grupos étnicos (8). Investigaciones recientes sugieren que el AF también podría prevenir otras anomalías congénitas como labio y paladar hendido, defectos en extremidades y anomalías del tracto urinario (21). Wehby y colaboradores informaron que el consumo de AF con una eficacia protectora significativa de las dosis elevadas en el periodo periconcepcional no solo previene DCTN, sino también fisuras orales, que se traduce, como media, en una disminución del 50% en los eventos recurrentes. (22). Estudios globales estimaron que alrededor de 260,100 embarazos al año estaban afectados por defectos del tubo neural (DTN), destacando la importancia continua del AF en su prevención (23). Durante este mismo periodo, la fortificación obligatoria de alimentos se confirmó como estrategia clave, reduciendo sustancialmente la prevalencia de DTN, aunque persistieron inquietudes sobre la seguridad del AF no metabolizado (24).

Mientras que en el trienio situado entre 2016 y 2019, investigaciones identificaron que concentraciones de folato en eritrocitos de aproximadamente 1000 nmol/L eran óptimas para la prevención de DTN, consolidándose como biomarcador estándar (25). Paralelamente, se reconoció la importancia de la vitamina B12 junto al AF, debido a su estrecha interacción metabólica, (26). Además, emergió el inositol como posible complemento del AF, especialmente para DTN resistentes al AF, aunque se requieren más estudios clínicos definitivos, (27). Otros estudios destacaron la asociación positiva del AF en la reducción del riesgo de fisuras orales y cardiopatías congénitas (28).

En el cuatrienio del 2020 - 2024, creció el interés científico en los efectos potencialmente adversos del UMFA, con investigaciones sugiriendo vínculos tentativos con trastornos inmunológicos y metabólicos, aunque sin evidencia concluyente que modificara las recomendaciones existentes (29). Las variantes genéticas del gen MTHFR siguieron siendo un tema relevante, aunque entidades como el CDC reafirmaron la posición de no recomendar cribado rutinario de estas variantes para modificar dosis estándar de AF (30) La fortificación obligatoria se implementó en 69 países (cubriendo 32% de la población global a julio 2023), aunque persiste una heterogeneidad significativa (países con fortificación voluntaria o inexistente). La disparidad subraya la necesidad de expansión,

particularmente en países de bajos ingresos, reflejando heterogeneidad significativa en políticas públicas (31). La evidencia (estudios nacionales, metaanálisis globales) confirma consistentemente que la fortificación obligatoria reduce significativamente la prevalencia de DTN (Ej: 36-37% globalmente). Se estima que su adopción global prevendría 70,000 DTN anuales.(31–34)

Por último, durante 2025, Existe consenso científico sobre la seguridad de la fortificación obligatoria a los niveles actuales. Se ha hipotetizado sobre efectos adversos, asociación con riesgo de cáncer, disminución de citotoxicidad de células NK, vínculos con neurodesarrollo, enmascaramiento de deficiencia B12 se consideran mayormente infundadas pues.las investigaciones más recientes indicaron posibles riesgos del UMFA (ácido fólico no metabolizado), circula cuando la ingesta excede la capacidad metabólica y su detección es frecuente en poblaciones con alta ingesta de ácido fólico; no deriva del folato dietético natura, (35–37). Opinión científica de los autores, Cuando hay poco oxígeno, las células tumorales dependen aún más del metabolismo del folato para sobrevivir, proliferar y defenderse contra el estrés oxidativo, así es como el folato no solo permite a las células cancerosas sintetizar ADN a alta velocidad, sino que también las ayuda a resistir el daño oxidativo causado por cambios en la disponibilidad de oxígeno, especialmente protegiéndose frente a la toxicidad de ROS. Por lo que no recomendaría Ácido Fólico para ningún paciente que presente una neoplasia, sin embargo, si lo haría para poder prevenir mutaciones en el ADN que a larga data desatarían una serie de mecanismos hasta llegar al pleomorfismo celular.

7 ESTANDARIZACIÓN POSOLÓGICA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ de ácido fólico para todas las mujeres desde el periodo preconcepcional hasta la semana 12 de gestación. Para mujeres con antecedentes de DTN (alto riesgo), se recomienda 5 $\text{mg}/\text{día}$, asesoramiento sobre recurrencia y fomento de la ingesta dietética de folato. Promueve la suplementación semanal de hierro y ácido fólico en poblaciones con alta prevalencia de anemia para abordar ambas deficiencias.(38,39)

En Estados Unidos los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC): recomiendan 400 $\text{mcg}/\text{día}$ de ácido fólico para todas las mujeres en edad fértil, obtenido vía suplementos y alimentos fortificados, especificando que solo el ácido fólico sintético ha demostrado prevenir DTN. Para alto riesgo (antecedente de DTN), se prescribe 4000 mcg (4 mg)/ día desde 1 mes pre-concepción hasta el primer trimestre. Desmitifica la relevancia clínica de variantes MTHFR para la dosificación estándar y señala la necesidad de intervenciones focalizadas en grupos con menores niveles de folato (ej. hispanas/latinas) (40–43). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG): Recomienda 400-800 $\mu\text{g}/\text{día}$ de ácido fólico para mujeres en edad fértil, iniciando ≥ 4 semanas pre-concepción. Durante el embarazo, sugiere multivitamínicos con $\geq 400 \mu\text{g}$, (44–47). Indica 4 $\text{mg}/\text{día}$ para alto riesgo, definiendo factores como: antecedente personal/familiar/pareja de DTN,

diabetes tipo 1, obesidad, y uso de ciertos anticonvulsivantes, (48). El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPSTF): Recomienda (Grado A) la suplementación diaria con 0.4-0.8 mg (400-800 μ g) de ácido fólico para todas las personas que planean o pueden embarazarse, iniciando ≥ 1 mes pre-concepción y continuando los primeros 2-3 meses de gestación. Excluye explícitamente a individuos de alto riesgo, quienes requieren evaluación médica individualizada. La calificación Grado A indica alta certeza de beneficio neto sustancial, (49).

Organización	Población	Dosis Diaria Recomendada	Instrucciones Específicas
OMS	General	400 μ g	Desde el intento de concepción hasta la semana 12 de gestación
OMS	Alto Riesgo	5 mg	Mujeres con antecedentes de DTN
CDC	General	400 mcg	
CDC	Alto Riesgo	4000 mcg (4 mg)	Un mes antes de la concepción hasta el final del primer trimestre
ACOG	General	400-800 μ g	
ACOG	Alto Riesgo	4 mg	Mujeres con factores de alto riesgo específicos
USPSTF	General	400-800 μ g	Un mes antes de la concepción hasta el final del primer trimestre

8 VÍAS DE SEÑALIZACIÓN Y BIOMARCADORES MOLECULARES

8.1 VÍAS DE SEÑALIZACIÓN EN PRIMERA LÍNEA

Los defectos del tubo neural requieren varias vías de señalización como son Wnt/PCP, Shh, BMP, Notch, FGF los cuales trabajan en complejos comportamientos celulares necesarios para el cierre del tubo neural.

8.2 SEÑALIZACIÓN WNT/POLARIDAD CELULAR PLANA (PCP)

La vía Wnt/PCP indispensable para la elongación y cierre del tubo neural mediante extensión convergente.(50) Se requiere una señalización Wnt modulada con precisión; mutaciones en componentes como el correceptor LRP6 causan defectos en el cierre craneal.(51) Tanto la reducción como la sobreactivación de la señalización Wnt pueden provocar fallos en el cierre craneal por interferencia con distintos mecanismos celulares, (51). LRP6 media las vías Wnt canónicas y no canónicas (PCP), implicando su papel en la neurulación posiblemente vía mecanismos dependientes de RhoA, (52). En la región caudal, la señalización Wnt/ β -catenina mediada por Lrp6 es crucial para el cierre, (50). Interrupciones en componentes centrales de Wnt/PCP causan extensión convergente defectuosa de células neuroepiteliales de la línea media, impidiendo la fusión de los pliegues neurales, (53) Se necesita una señalización Wnt estrictamente controlada, involucrando LRP6 e interactuando con vías canónicas y no canónicas, para un cierre exitoso. Que tanto la actividad insuficiente como la

excesiva de Wnt conduzcan a DTN sugiere un papel temporal y espacial estrictamente regulado, (51,53). La participación de LRP6 en ambas vías implica posibles diafonías y mecanismos reguladores complejos, (52).

Vía de Señalización	Ligandos/Receptores Clave	Roles Principales en la Neurulación	Ejemplos de DTN Asociados (basado en fragmentos)
Wnt/PCP	Wnts, Frizzled, LRP6	Alargamiento del tubo neural mediante extensión convergente, elevación y fusión de pliegues neurales, regulación de la polaridad celular y el citoesqueleto	DTN craneales, Craniorraquisquisis, DTN espinales
Shh	Sonic hedgehog, Smoothened, Gli	Patronaje del tubo neural, regulación de la proliferación y diferenciación celular, constricción apical en células laterales	DTN craneales
BMP	Proteínas Morfogenéticas Óseas, BMPRs	Desarrollo y patronaje del tubo neural dorsal, formación de células de la cresta neural, cierre del rombencéfalo	DTN espinales
Notch	Receptores Notch, ligandos DSL	Regulación del destino de las células madre neurales, mantenimiento de poblaciones progenitoras, inhibición lateral	DTN (implicada, pero tipos específicos no detallados)
FGF	Factores de Crecimiento de Fibroblastos, FGFRs	Neurulación anterior, inducción del mesodermo, cierre del tubo neural espinal, patronaje del rombencéfalo	DTN anteriores, DTN espinales

8.3 SEÑALIZACIÓN SONIC HEDGEHOG (SHH)

Shh es clave en el cierre del tubo neural, particularmente en la región craneal, (53). Dirige la remodelación celular modelada; células laterales impulsan el cierre craneal mediante constricción apical coordinada, regulada espacialmente por Shh, (53). La pérdida de Gli2 altera la arquitectura celular en la línea media. La ausencia de componentes del complejo IFT-A (Ift122, Ttc21b) interrumpe la constricción apical y la organización de la actomiosina en células laterales, fallando el cierre craneal, (54). Un gradiente de actividad Gli media las respuestas de Shh en el tubo neural, (55). El ácido araquidónico (AA) mejora el enriquecimiento ciliar de SMO estimulado por SHH, (56). La desregulación de la vía Hedgehog (Hh) causa defectos del desarrollo cerebral, (55). Estos hallazgos subrayan roles distintos de Shh en diferentes regiones (línea media vs. laterales) y etapas. La conexión Shh-cilios (implicando IFT-A y AA) enfatiza la importancia ciliar en mediar Shh durante la neurulación, (54).

8.4 SEÑALIZACIÓN DE PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS (BMP)

BMP regula múltiples aspectos del desarrollo del tubo neural dorsal, (57). La señalización BMP en células neuroepiteliales dorsales es crítica; BMPRI1A en pliegues neurales dorsales es importante para el cierre del rombencéfalo, pero prescindible para la neurulación espinal, (57). BMP es crucial para el patronaje del destino celular dorsal y la formación de la cresta neural, (58). BMP

disminuye la actividad eléctrica en neuronas espinales embrionarias, afectando la especificación del fenotipo neuronal comisural dorsal, (59). La pérdida de FGF3 causa señales BMP elevadas, aumentando la proliferación neuroepitelial y retrasando el cierre, (60). En organulos cerebrales humanos, la microgravedad simulada (SMG) afecta uniones adherentes basadas en N-cadherina, causando DTN asociados a señalización Hippo y BMP desregulada, (60) Modelos computacionales resaltan el rol de BMP en la morfogénesis del cierre neural, A computational dynamic systems model for in silico prediction of neural tube closure defects, (61) BMP tiene roles diversos y regionalmente específicos, con interacciones con FGF y Hippo, indicando que es parte de una red reguladora compleja, (59,60).

8.5 SEÑALIZACIÓN NOTCH

Notch, un mecanismo conservado de comunicación célula-célula, es significativo en el desarrollo y homeostasis de tejidos, incluido el sistema nervioso, (62). Sus resultados dependen del contexto, (62). Es necesaria para el desarrollo de sistemas nervioso, biliar, visual y auditivo, (63). En el prosencéfalo dorsal, un equilibrio de Notch en progenitores es requerido para generar oligodendrocitos tardíamente, (64). En *Drosophila*, Notch regula la terminación de la neurogénesis, (65). El ácido retinoico todo-trans (atRA) promueve el desarrollo cerebral y diferenciación de células madre neurales inhibiendo la vía N1 de Notch, (66). Ocurre por comunicación directa célula-célula, (67). Notch es crucial en neurodesarrollo; su desregulación podría contribuir a DTN afectando el desarrollo y diferenciación tisular neural. Su naturaleza dependiente del contexto implica roles variables en neurulación, (63,67)

8.6 SEÑALIZACIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (FGF)

FGF tiene roles diversos en desarrollo embrionario, cruciales en desarrollo y regeneración de médula espinal, (68). Cuatro FGFRs principales y empalmes alternativos generan siete receptores funcionalmente distintos, (69). FGF es necesaria para neurulación anterior e inducción del mesodermo, (70). La pérdida de FGF3 causa señales BMP elevadas, aumentando proliferación neuroepitelial y retrasando cierre, (59) En el rombencéfalo, Fgf de corto alcance participa en patronaje, (71). FGF vía Fgfr1 está implicada en cierre del tubo neural espinal, (72). FGF5 está sobreexpresado en meduloblastoma infantil impulsado por SHH, (73). FGF está críticamente involucrada en múltiples aspectos del desarrollo neural (anterior y espinal), con interjuego con BMP, (70,71,74).

8.7 FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN COMO REGULADORES CLAVE

Factores de transcripción regulan la expresión génica durante el cierre del tubo neural, siendo su acción precisa crítica.

8.8 FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN PAX

Pax3 y Pax7 tienen roles en el desarrollo del sistema nervioso dorsal, incluida la especificación de la cresta neural y regulación del cierre del tubo neural, (75). En tunicados, su inactivación afecta el cierre, sugiriendo un rol antiguo, (75). En ratones, embriones Pax3Pax8/Pax8 homocigotos muestran defectos de cierre indistinguibles de mutantes Pax3, (76). PAX3 se expresa en precursores multipotentes de cresta neural y mesodermo somático, implicándolos en la etiología de DTN, (77). Niveles subóptimos de folato podrían desencadenar DTN en portadores de mutaciones PAX3, (78). Esto subraya el rol conservado y crucial de Pax3/7, con una interacción gen-ambiente significativa (PAX3-folato), (78).

8.9 FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN ZIC

La familia Zic promueve proliferación y maduración de neuronas granulares cerebelosas, (79). Son necesarios para inducción y represión de genes diana específicos, independiente de cambios en su unión al ADN, (79). Embriones de ratón Zic2Ku/Ku exhiben espina bífida por formación defectuosa de DLHPs dependiente de BMP y acumulación de F-actina dependiente de RhoA, (80). La implicación de ZIC en cierre y anomalías neurales se apoya por DTN en humanos con síndrome de delección 13q (incluye genes ZIC), (81). Un polimorfismo en ZIC5 podría ser protector contra DTN, (81). Zic juega un rol en cierre neural, Zic2 en formación de bisagras y regulación citoesquelética. Variaciones en ZIC pueden modular susceptibilidad a DTN, (80,81).

8.10 FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN GRHL

Los factores Grainyhead-like (GRHL) son esenciales y conservados, regulan procesos en embriogénesis e implicados en cáncer, (82). GRHL2 contribuye a morfogénesis epitelial, cierre neural y pérdida auditiva, (82). Delección de Grhl2 en ratones falla cierre en sitio 3 (exencefalia, cara partida), (83). La pérdida de Grhl3 define defecto en cierre espinal inferior, asociado a formación defectuosa de DLHPs, (83). Tanto la falta como el aumento de GRHL2 previenen cierre espinal, resaltando su regulación precisa, (83). Grhl3 es esencial para cierre espinal (mutantes nulos con espina bífida penetrante), (84). GRHL2 y GRHL3 son críticos en cierre neural a diferentes niveles axiales, manteniendo integridad epitelial y regulando biomecánica, (83–85).

8.11 FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN TFAP2

La familia TFAP2 es importante en la red reguladora génica de la cresta neural, (86). TFAP2A activa regiones genómicas distintas durante inducción del borde de la placa neural y especificación de cresta neural, (87). Inactivación concertada de Tfp2a/Tfp2b en cresta neural murina causa hendidura facial media y anomalías esqueléticas, (88). Genes como Tfp2a inducen identidad de cresta neural al

cerrar el tubo, (89) Estudios evolutivos sugieren subfuncionalización entre parálogos Tfap2, (90). Aunque su rol primario destacado es en desarrollo de cresta neural, su expresión en borde de placa neural y durante cierre sugiere influencia indirecta/reguladora en el proceso, (86,89).

8.12 ADHESIÓN Y COMUNICACIÓN CELULAR

La adhesión y comunicación celular, mediadas por moléculas específicas y vías de señalización, son cruciales para la remodelación tisular dinámica del cierre neural.

8.13 CADHERINAS

Fundamentales en formación e integridad del tubo neural. Durante neurulación, ocurre un cambio crítico de E-cadherina a N-cadherina, esencial para fusión de pliegues neurales, (91). CDH2 (N-cadherina) mantiene integridad neuroepitelial, (92) La emergencia de células de cresta neural requiere disminución transitoria de CDH2, (92) En *C. elegans*, HMR-1 (ortólogo) media reorganización embrionaria durante neurulación, (93) Variantes en Cadherina-11 afectan adhesión celular, (93). Cadherinas influyen en diferenciación neural, (94). Microgravedad simulada (SMG) afecta uniones adherentes basadas en N-cadherina, causando DTN, (95) El cambio E-a-N y la función de N-cadherina son críticos para cohesión tisular y reordenamientos celulares, (91,92,95).

8.14 EPH/EFRINA

Críticas para adhesión y repulsión celular, con roles clave en morfogénesis, incluido cierre neural, (96). Disminución de efrinaB2 en *Xenopus* causa defectos de cierre, (96). Repelen axones retinianos y guían migración celular, (97) Su expresión en dominios complementarios sugiere rol en formación de límites tisulares, (97) FSH aumenta expresión de miembros Eph-efrina, (98) Capacidad única de señalización bidireccional, (99) Variantes en EPHA2, EPHB6, EFNB1 identificadas en individuos malasio con espina bífida, sugiriendo vínculo con DTN, (100) La señalización Eph/efrina participa en cierre neural (adhesión, repulsión, límites); variaciones genéticas pueden aumentar susceptibilidad, (96,97,100).

8.15 EL PANORAMA EPIGENÉTICO DE LA NEURULACIÓN

Los mecanismos epigenéticos regulan la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN y juegan un papel crucial en la neurulación, Neural Tube Defects and Epigenetics: Role of Histone Post-Translational Histone Modifications, (101).

8.16 METILACIÓN DINÁMICA DEL ADN

La metilación del ADN participa en desarrollo neural y etiología de DTN, (101). Nuevas variantes en IGF2 con patrones de metilación alterados se vinculan a DTN, (102). El estado de ácido fólico materno interactúa con la ADN desmetilasa TET1 para regular desarrollo cerebral; exceso o deficiencia de folato altera hipermetilación en embriones Tet1 nulos, en loci de neurodesarrollo, (103). Deficiencia de folato se relaciona con hipometilación e inestabilidad genómica, posible mecanismo de contribución a DTN, (104). Patrones anormales de metilación por deficiencia de ácido fólico se asocian consistentemente a DTN, (101). La metilación del ADN regula expresión génica en desarrollo neural; alteraciones (influencia genética/ambiental) contribuyen a patogénesis de DTN, (101–103)

8.17 MODIFICACIONES DE HISTONAS COMO MODULADORES CRUCIALES

Modificaciones de histonas influyen en expresión génica e implicadas en DTN, (103). Perfiles genómicos de H3K27me3 y H3K27ac en modelo murino de DTN inducido por BaP revelan alteraciones significativas, asociadas a vías de neurodesarrollo (patrón A/P, señalización efrina, migración/diferenciación neuronal), (105). DTN pueden inducir desarrollo anormal de astrocitos vía activación y permisividad epigenética de STAT3 (implica modif. histonas), (106). Alteraciones genómicas en H3K27me3/H3K27ac en DTN correlacionan con cambios transcripcionales, resaltando impacto funcional, (101). Modificaciones de histonas se regulan dinámicamente; alteraciones (ej. por BaP) desregulan expresión génica y contribuyen a DTN, (101,105,106).

8.18 ARNS NO CODIFICANTES: ACTORES EMERGENTES

ARNs no codificantes (ncRNAs), como microARNs (miRNAs), regulan expresión génica en desarrollo e implicados en DTN, miRNAs son candidatos para entender mecanismos moleculares, diagnóstico y terapia, (107) Perfiles específicos de expresión miRNA se asocian a DTN (potenciales biomarcadores), (107) Desregulación de ciertos miRNAs implicada en fisiopatología, (107). Estado de folato materno afecta metilación diferencial del ADN neonatal, alterando expresión génica (posible contribución a DTN), (78) ncRNAs, especialmente miRNAs, tienen rol regulador en desarrollo neural; su desregulación se asocia a DTN, abriendo vías como biomarcadores y dianas terapéuticas, (78,107).

8.19 DINÁMICA CELULAR Y LA MECÁNICA DE LA FORMACIÓN DEL TUBO

La formación del tubo neural depende de la dinámica celular y fuerzas mecánicas coordinadas, (108).



8.20 MOVIMIENTOS MORFOGENÉTICOS Y CAMBIOS EN LA FORMA CELULAR

La morfogénesis neural requiere coordinación espaciotemporal de cambios en forma y posición celular.²³ Procesos clave: extensión convergente (estrechamiento/alargamiento tisular) y constricción apical (contracción apical celular -> plegamiento tisular), (108) Imágenes en vivo revelan dinámicas celulares, (108) Células madre humanas en micropatrones muestran que ectodermo neural y no neural son necesarios/suficientes para plegamiento (contracción apical neural, adhesión basal no neural), (109) En *Xenopus*, remodelación deficiente del mesodermo somático subyacente causa constricción apical defectuosa en neuroepitelio y fallo de cierre, (110) El cierre neural es dinámico, con cambios celulares coordinados (constricción apical, extensión convergente) y depende de interacciones tisulares (neuroepitelio-mesodermo).(108–110)

8.21 EL PAPEL DEL CITOESQUELETO

El citoesqueleto genera fuerzas y media cambios celulares para cierre neural. Contracción de red actomiosina apical en células neuroepiteliales contribuye a plegamiento/cierre, (111). Interrupción experimental (citocalasinas) causa exencefalia en embriones de roedor, indicando rol esencial en cierre craneal, (112) SLMAP3 regula organización citoesquelética y vía PCP, ambas cruciales, (113). Prickle2 regula remodelación de unión apical y fluidez tisular, esenciales para deformación epitelial, (111) El citoesqueleto (red actina-miosina) es fundamental para cambios celulares y remodelación tisular; alteraciones en componentes o regulación causan DTN.

8.22 CILIOS PRIMARIOS: CENTROS SENSORIALES EN LA NEURULACIÓN

Cilios primarios son centros sensoriales importantes en desarrollo, incluida formación neural. Su disfunción se liga a malformaciones cerebrales y trastornos del neurodesarrollo, (111) Implicados en etiología de defectos de cierre neural, conectando destino celular y organización citoesquelética, Genes asociados a DTN codifican proteínas ciliares (ej. IFT, para ensamblaje/mantenimiento), (114) Reciben señales ambientales, incluidos morfógenos, (115). Remodelación/regulación de actina en base ciliar impacta ciliogénesis, (116) Cilios primarios son centros de señalización críticos; defectos estructurales/funcionales (mutaciones) interrumpen vías esenciales y contribuyen a DTN, (114–116).

8.23 NEURULACIÓN SECUNDARIA: CONSTRUYENDO EL TUBO NEURAL CAUDAL

Región posterior del tubo neural (cola) se forma por neurulación secundaria, (108) Implica agregación de células mesenquimales (epiblasto) y transición mesenquimal-epitelial (MET) para formar tubo, (108). En embriones humanos, forma un solo lumen (similar a ratones), (117). Se observa 'división' secundaria en regiones proximales de cola humana, (117). Interrupciones causan DTN cerrados 'disráficos' en niveles sacro inferior/coccígeo, (112). Mielomeningocele lumbosacro

(protrusión médula/meninges) es ejemplo de defecto por cierre incompleto (implica neurulación secundaria), Organoides de médula espinal humana revelan formación de lumen de novo por intercalación celular conservada dependiente de Yap, (118) La neurulación secundaria es mecánicamente distinta; su alteración causa defectos caudales (mielomeningocele). El rol de Yap/intercalación celular aclara mecanismos moleculares, (118–120)

8.24 PERSPECTIVAS GENÉTICAS Y GENÓMICAS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LOS DTN

La etiología de los DTN involucra factores genéticos y ambientales, (121) Tecnologías genéticas/genómicas avanzadas mejoran comprensión de contribuciones genéticas.

8.25 DESENTRAÑANDO GENES DE RIESGO MEDIANTE GWAS Y SECUENCIACIÓN

GWAS identifican variantes genéticas asociadas a DTN vía desequilibrio de ligamiento, (122) Mapeo óptico del genoma (OGM) en individuos con DTN reveló variantes estructurales no reportadas y genes candidatos (RMND5A, HNRNPC, FOXD4, RBBP4), (123) OGM detectó SVs patogénicas (8% casos) y variantes en genes de vías DTN (13% adicional), (123) Secuenciación Clínica Combinada Genoma-Exoma detecta variantes comunes (GWAS) y raras (exoma), Secuenciación de lectura larga identifica variaciones complejas (útil en enf. raras), Red eMERGE integra datos genómicos y clínicos para entender riesgo de enfermedad.

9 ESTUDIOS QUE EXPANDEN EL CONOCIMIENTO GENÉTICO DE DTN

Nombre del Gen	Tipo de Estudio	Rol Potencial en DTN (basado en fragmento)
RMND5A	OGM	Gen candidato recién identificado con fuerte potencial de implicación en DTN
HNRNPC	OGM	Gen candidato recién identificado con fuerte potencial de implicación en DTN
FOXD4	OGM	Gen candidato recién identificado con fuerte potencial de implicación en DTN
RBBP4	OGM	Gen candidato recién identificado con fuerte potencial de implicación en DTN
AMER1	OGM	Añade riesgo de DTN a implicaciones clínicas conocidas
TGIF1	OGM	Añade riesgo de DTN a implicaciones clínicas conocidas
IGF2	Secuenciación	Variaciones genéticas y metilación alterada vinculadas con DTN
PAX3	Estudios genéticos	Expresado por precursores de la cresta neural y mesodermo somático, implicado en DTN, interactúa con niveles de folato
ZIC2	Estudios genéticos	Involucrado en la formación de DLHP dependiente de BMP y acumulación de F-actina dependiente de RhoA durante la neurulación
GRHL2	Estudios genéticos	Crítico para el cierre del tubo neural en el sitio de cierre 3, manteniendo la integridad epitelial
GRHL3	Estudios genéticos	Esencial para el cierre espinal inferior y la formación de DLHP

9.1 LA COMPLEJIDAD DE LAS INTERACCIONES GENÉTICAS

El desarrollo de DTN surge de compleja interacción gen-gen y gen-ambiente, (124) Programa de investigación identificó variantes genéticas raras (sin sentido, cambio marco lectura, no codificantes) asociadas a espina bífida. Investiga impacto funcional de variantes en procesos celulares (polaridad/proliferación neuroepitelial) usando CRISPR-Cas9 (células madre humanas, modelos ratón), (125) Prueba hipótesis: rol folato es suprimir RONS. Examina cómo variantes genéticas afectan estado redox celular/tráfico un carbono y si suplementos modulan efectos, (125) Etiología DTN implica interacciones gen-gen (epistasia) y gen-ambiente complejas, más allá del rol protector único del folato, (124,125)

9.2 EL IMPACTO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS RARAS

Variantes genéticas raras contribuyen a etiología DTN, (125) Secuenciación de lectura larga mejora identificación de estas alteraciones (cruciales en enf. raras, subconjunto DTN). Variantes raras (de novo, baja frecuencia) contribuyen a carga genética, especialmente sin historial familiar claro o cuando variantes comunes (GWAS) no explican fenotipo. Su identificación/caracterización es crucial para entender arquitectura genética y enfoques personalizados, (125)

9.3 VARIACIONES ESTRUCTURALES Y ALTERACIONES DEL NÚMERO DE COPIAS

Variaciones estructurales (SVs: deleciones, duplicaciones, etc.) contribuyen a base genética de DTN. OGM detectó SVs patogénicas en individuos con DTN, (123) NCBI dbVar es base de datos de SVs. Análisis/interpretación de SVs es complejo; herramientas computacionales priorizan SVs patogénicas, (126). GATK-SV es una herramienta para llamar SVs, a(127) Identificar/analizar SVs (incluidas CNVs) es crucial para entender etiología genética y descubrir factores no reconocidos, (120,127)

10 PERSPECTIVAS FUTURAS

Avances recientes han iluminado los roles críticos de vías de señalización (Wnt/PCP, Shh, BMP, Notch, FGF), factores de transcripción (Pax, Zic, Grhl, Tfap2), y moléculas de adhesión (cadherinas, Eph/efrina) en el cierre del tubo neural. Se reconoce el papel de la epigenética (metilación ADN, modif. histonas, ncRNAs), influenciada por factores ambientales (folato), en la patogénesis de DTN. Estudios de dinámica celular (imágenes en vivo, modelos células madre) y neurulación secundaria han profundizado la comprensión mecánica. Tecnologías genómicas (GWAS, secuenciación, OGM) identificaron nuevos genes candidatos y SVs.

Persisten lagunas como la naturaleza precisa de interacciones gen-gen y gen-ambiente, y roles funcionales de genes candidatos. Se necesita entender mejor el panorama epigenético y su regulación.

Investigación futura requiere tecnologías avanzadas: secuenciación célula única (heterogeneidad celular), genómica funcional CRISPR (roles génicos/reguladores), imagen avanzada (procesos dinámicos). Modelos de células madre humanas y organoides son herramientas valiosas. Enfoques interdisciplinarios (genómica, biología desarrollo, salud ambiental) son esenciales para comprensión integral y prevención efectiva. Es crítico incluir poblaciones diversas en investigación genómica para generalizar hallazgos y abordar disparidades en salud.

11 MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión descriptiva basada en publicaciones previas sobre el desarrollo del tubo neural, aspectos clínicos y epidemiológicos, detección oportuna mediante cribado prenatal y estrategias de prevención primaria y secundaria de los DCTN. Se incluyeron artículos indexados en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Web of Science, así como informes de organismos de salud internacional y normativas vigentes sobre suplementación con ácido fólico.

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en idiomas inglés y español publicada en los últimos 30 años. Se incluyeron estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas. Se excluyeron artículos sin revisión por pares y publicaciones con datos insuficientes sobre la relación entre el ácido fólico y la prevención de DCTN.

12 MARCO TEORICO

12.1 FORMACIÓN DEL TUBO NEURAL

La transformación del ectodermo general embrionario en una estructura engrosada denominada placa neural es la primera de cuatro etapas en la formación del tubo neural. Este evento inicial es inducido por señales moleculares provenientes principalmente del nodo de Hensen y la notocorda, provocando cambios significativos en la altura y morfología celular, dando origen al neuroectodermo diferenciado (Sadler, 2019).

La segunda etapa implica el estrechamiento progresivo y el alargamiento de la placa neural, formando la placa neural definitiva. Durante este proceso, las células neuroepiteliales experimentan modificaciones regionales específicas, tales como incrementos en su altura celular, principalmente en la superficie basal, así como un reordenamiento celular dinámico (128).

En la tercera etapa se produce la elevación lateral de los bordes de la placa neural, resultando en la formación de un surco neural medio. Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar el plegamiento lateral y posterior cierre del tubo neural. Inicialmente, algunos investigadores sugirieron un mecanismo único dominante, pero investigaciones posteriores indican que el plegamiento lateral es resultado de múltiples mecanismos específicos tanto intrínsecos como extrínsecos a la placa neural. La región ventral medial de la placa neural, conocida también como punto medio de bisagra, actúa

como un pivote donde la curvatura lateral se lleva a cabo gracias a la contracción apical mediada por microfilamentos de actina ubicados en el extremo apical de las células neuroepiteliales, permitiendo así la formación del cierre del tubo neural (129).

Estas células neuroepiteliales experimentan un estrechamiento basal del núcleo, resultando en expansión lateral y una contracción similar a un mecanismo de cierre (tipo cuerda de monedero) gracias al anillo de actina mencionado. Este mecanismo está reforzado por fuerzas extrínsecas provenientes del epitelio lateral a la placa neural, contribuyendo al cierre completo del tubo neural.

Fig.1
Etapas Tempranas de la Formación del Sistema Nervioso Central

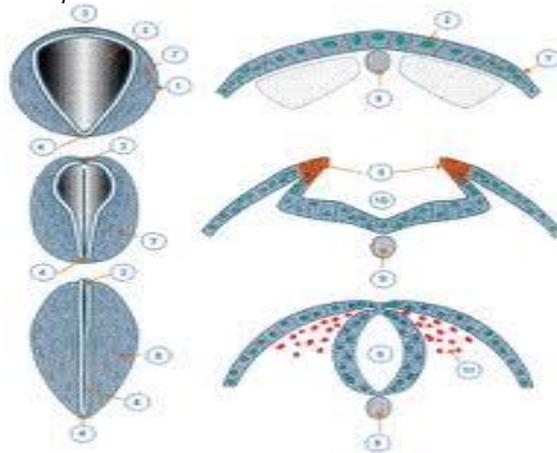
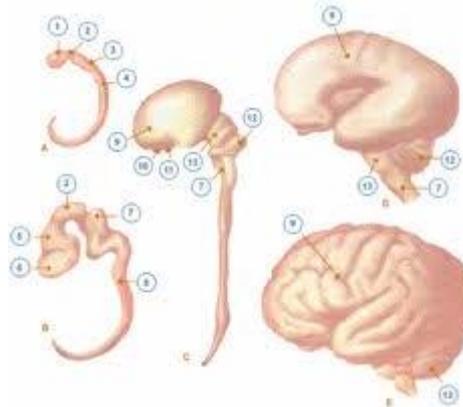


Fig. 2
Esquema de las Cavidades de la Medula Espinal y las Vesículas Encefálicas



Estas células comienzan a estrecharse desde la posición basal del núcleo, causando una expansión lateral de la célula en esa área, acompañada por una contracción semejante al mecanismo de cierre de un monedero, mediada por un anillo de actina. Este anillo contiene microfilamentos ubicados en el extremo apical a lo largo de todo el plegamiento de la placa neural y en la región del cordón espinal, facilitando así el cierre efectivo del tubo neural. Muchas estructuras adyacentes quedan aplanadas debido a este proceso. La elevación de los pliegues neurales es complementada por factores extrínsecos generados desde la superficie del epitelio lateral adyacente a la placa neural.

La cuarta etapa en la formación del tubo neural implica la aposición y fusión de las superficies apical-laterales de los pliegues neurales, finalizando con la separación completa del tubo neural del ectodermo subyacente. Al mismo tiempo, las células de la cresta neural se separan y migran del tubo neural. Según (130), la neurulación está regulada por dos interruptores genéticamente organizados: uno encargado específicamente de la formación del tejido neural y otro relacionado con la especificación neural. Esta hipótesis subraya que la adhesión celular y el movimiento están controlados por estos interruptores.

La principal respuesta morfológica temprana del ectodermo embrionario a la inducción primaria, mediada por interacciones celulares y moleculares generadas por el organizador nodo de Hensen y la notocorda (128), consiste en un incremento en la altura de las células destinadas al sistema nervioso, lo que produce un visible engrosamiento denominado placa neural en la superficie dorsal del embrión temprano. Es importante destacar la restricción diferencial en la expresión de las moléculas de adhesividad celular (CAMs). Específicamente, en el ectodermo preinducido coexisten N-CAM y L-CAM; sin embargo, tras la inducción primaria, las células destinadas a la placa neural conservan la expresión de N-CAM mientras pierden la expresión de L-CAM, ocurriendo exactamente lo contrario en el ectodermo no neural, que expresa L-CAM y pierde N-CAM (128).

El cierre del tubo neural inicia en la región media de la extensión cráneo-caudal del sistema nervioso aproximadamente en los días 21-22 de desarrollo embrionario, al nivel del cuarto somita. Desde este punto central, el cierre progresa en dirección craneal y caudal, extendiéndose de manera similar al mecanismo de cierre de un zipper. Las aberturas craneal y caudal que permanecen temporalmente sin cerrar se denominan neuroporos anterior y posterior respectivamente. El neuroporo posterior normalmente cierra alrededor del día 27 posterior a la concepción. Cuando estos neuroporos no logran cerrarse completamente pueden derivar en defectos congénitos graves (128).

Caudalmente al neuroporo posterior, en animales con cola prominente, el remanente del tubo neural es formado mediante la neurulación secundaria. Este proceso en mamíferos implica la formación de una condensación mesenquimal en forma de varilla debajo del ectodermo dorsal del brote caudal. Dentro de esta condensación, se genera un canal central por cavitación, que es continuo con el tubo neural formado durante la neurulación primaria. Aunque este proceso no es prominente en humanos debido al pobre desarrollo del brote caudal, (131) que la curvatura axial es un factor esencial en el cierre del tubo neural, constituyendo así un aspecto crucial en la neurulación.

13 SEGMENTACIÓN DE TUBO NEURAL

Una vez que el tubo neural (TN) adquiere forma, la región destinada al cerebro comienza a distinguirse claramente del resto que formará el cordón espinal. Esta área cerebral inicial experimenta subdivisiones secuenciales que sientan la base estructural y funcional para el cerebro adulto.



Inicialmente, el cerebro se divide en tres segmentos principales: el prosencéfalo (cerebro anterior), mesencéfalo (cerebro medio) y rombencéfalo (cerebro posterior) (128).

A partir de la quinta semana posconcepcional, el prosencéfalo se segmenta en dos regiones específicas: el telencéfalo o cerebro terminal, que originará los hemisferios cerebrales primitivos, y el diencefalo o cerebro intermedio, del cual surgirán las vesículas ópticas mediante evaginaciones procedentes del mismo prosencéfalo. Otras evaginaciones del diencefalo darán lugar a estructuras glandulares como la glándula pineal y la hipófisis anterior (128).

Simultáneamente, en la misma etapa del desarrollo embrionario, el rombencéfalo también se divide en dos partes fundamentales: el metencéfalo, que dará origen al cerebelo y la protuberancia, y el mielencéfalo, que formará el bulbo raquídeo. En la ecografía obstétrica, el rombencéfalo puede identificarse como una imagen quística claramente definida en el polo cefálico, descrita habitualmente como una imagen monoventricular entre las 6-8 semanas post-concepción, equivalente a las 8-10 semanas de amenorrea (128). Cabe destacar que el rápido crecimiento y rotación dorsal de los hemisferios cerebrales derivados del telencéfalo generan una confluencia en la línea media con el diencefalo y mesencéfalo (128)

Además de esta segmentación tradicional, existe otra forma de segmentación transitoria en el desarrollo del cerebro, descrita inicialmente hace más de 150 años mediante estudios embriológicos tempranos. Esta segmentación secundaria, visible en el cerebro posterior del TN en diversos embriones de vertebrados estudiados, es conocida como neuromeras. Aunque su significado ha sido objeto de debate, estas estructuras son observables transitoriamente en embriones humanos entre la cuarta y quinta semana tardía. A pesar de su corta duración, las neuromeras proporcionan bases organizacionales fundamentales para el desarrollo del sistema nervioso. Estudios realizados en embriones de pollo han demostrado que los cuerpos celulares de ciertos nervios craneales provienen específicamente de neuromeras definidas (128,129,131–133).

La aparición de las neuromeras se origina mediante centros de proliferación celular individualizados dentro del tubo neural. Esta significativa proliferación puede atribuirse a áreas locales con alta actividad mitótica. Una vez formadas, las neuromeras exhiben un comportamiento celular similar al observado en embriones de insectos, donde las células de neuromeras adyacentes no se mezclan. Sin embargo, los mecanismos específicos que controlan esta segregación celular en vertebrados aún no están completamente esclarecidos.

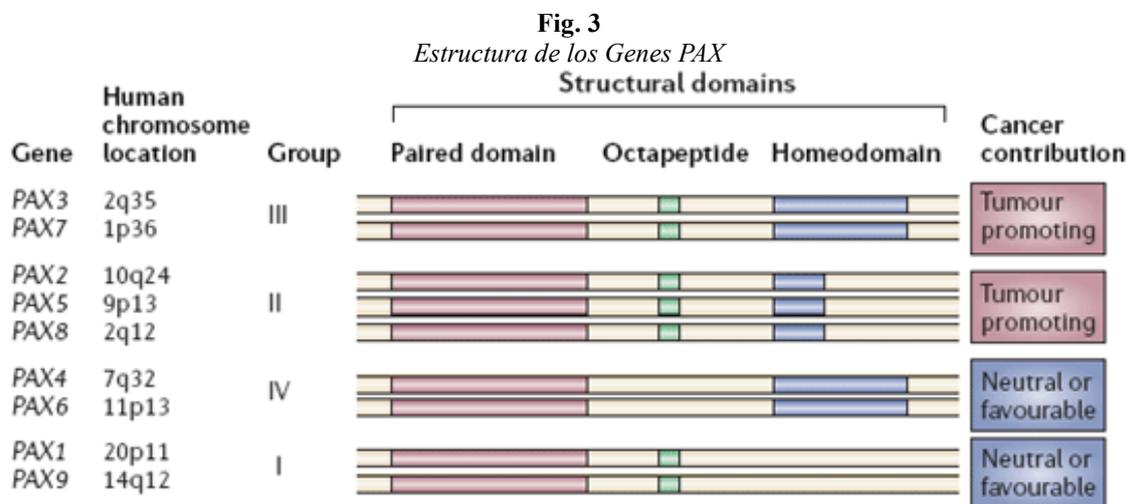
Estudios recientes sobre la expresión de genes homeobox (o caja homeótica) en vertebrados han identificado una correlación precisa entre la distribución de productos génicos específicos y las neuromeras individuales. Los genes homeobox son filogenéticamente conservados, caracterizados por una secuencia nucleotídica de 183 bases, que codifican un dominio proteico (homeodominio) de 61

aminoácidos capaz de unirse al ADN y actuar como factores transcripcionales (128). Entre estos genes destacan miembros específicos como el clúster Hox-2 (Hox-b), Krox-20, Wnt y engrailed, relacionados funcionalmente con los genes de segmentación observados en *Drosophila*.

Estos genes homeóticos desempeñan un papel esencial en la especificación de la identidad de las neuromeras y en la determinación de sus derivados posteriores. Aunque las neuromeras no se observan en la región del tubo neural correspondiente al cordón espinal, existe un patrón segmentario claro evidenciado por la disposición de las raíces motoras y sensitivas en esta área, reflejando una organización segmentaria subyacente.

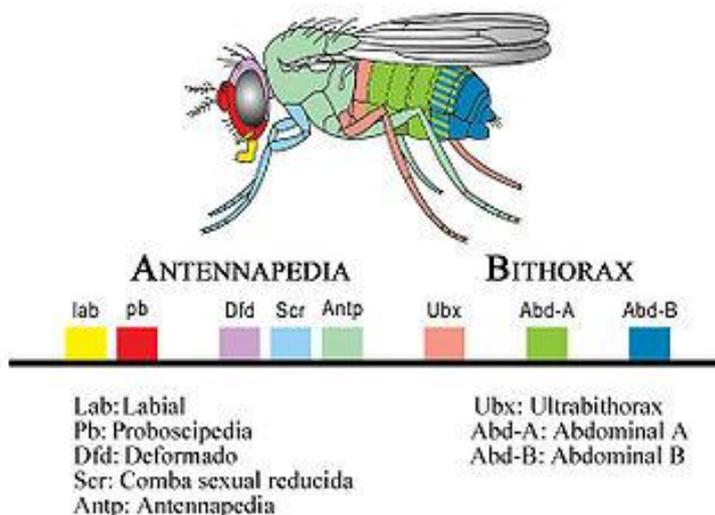
Adicionalmente, genes específicos como Pax-3 y Pax-7 también muestran expresión segmentaria restringida. El gen Pax-3 se expresa tanto en el tubo neural como en el mesodermo paraxial y es crucial para la activación del factor determinante miogénico MyoD. Por otro lado, el gen Pax7 se expresa predominantemente en la región dorsal del tubo neural y en las somitas adyacentes. Ambos genes pertenecen a la familia Pax, caracterizada por poseer un dominio "box" apareado implicado en procesos críticos del desarrollo (Sadler, 2019).

Estudios recientes como el de (134,135), han sugerido una asociación importante entre la reducción en la longitud telomérica y una mayor susceptibilidad a defectos del cierre del tubo neural, destacando así la importancia de factores moleculares adicionales en la correcta ejecución del proceso de neurulación.



Fuente: Nat. Rev. Cáncer. 2006

Fig. 4
Estructura metamérica de la *Drosophila*



Fuente: Nat. Rev. Cáncer. 2006

Joosten y Hol sugirieron una relación funcional entre el gen PDGFR alpha (PLATELED-derived growth factor receptor-alpha) y el Pax1, estableciendo actúa un factor transcripcional activado del gen PDGFR alfa (136).

13.1 GENES RELACIONADOS CON EL METABOLISMO DEL FOLATO

El folato es un componente esencial en la síntesis de nucleótidos y la metilación del ADN. Las alteraciones en genes que participan en su metabolismo pueden incrementar el riesgo de defectos del tubo neural (DTN).

MTHFR (Metilentetrahidrofolato reductasa): Polimorfismos como C677T y A1298C en el gen MTHFR han sido asociados con un mayor riesgo de DTN debido a una reducción en la actividad enzimática, lo que afecta la disponibilidad de folato activo (137,138). La vía Wnt/PCP es crucial para los movimientos celulares que permiten el cierre adecuado del tubo neural. VANGL1 y VANGL2 (VANGL Planar Cell Polarity Proteins 1 y 2): Genes que participan en la regulación de la polaridad celular planar. Mutaciones en estos genes se han asociado con DTN en humanos y modelos animales (139,140). Los cilios desempeñan un papel crucial en la señalización durante el desarrollo embrionario. SHH (Sonic Hedgehog): Ligando clave en la señalización Hedgehog. Alteraciones en la vía de SHH pueden afectar la formación y función de cilios, contribuyendo a DTN (56,141). Estos genes codifican factores de transcripción esenciales en el desarrollo neural. ZIC3: Mutaciones en ZIC3 se han asociado con heterotaxia y defectos del tubo neural, incluyendo espina bífida(142,143) . ZIC5: Participa en la formación de la cresta neural y el cierre del tubo neural. Alteraciones en ZIC5 han sido relacionadas con DTN en modelos animales (144). Estos factores de transcripción están implicados en la formación y mantenimiento de tejidos epiteliales.



GRHL3: Participa en la formación de la epidermis y el cierre del tubo neural. Alteraciones en GRHL3 han sido vinculadas a espina bífida y otros DTN (145). SDC4 (Sindecán-4): Proteoglicano de heparán sulfato que regula la migración celular durante la gastrulación. En *Xenopus laevis*, la alteración de SDC4 afecta los movimientos de convergencia y extensión, esenciales para el cierre del tubo neural (146)

14 PREVALENCIA

Los defectos del cierre del tubo neural (DCTN) presentan una prevalencia destacadamente alta dentro del conjunto de malformaciones congénitas, aunque dicha prevalencia puede variar considerablemente dependiendo de la población específica, ubicación geográfica, periodo temporal y características demográficas maternas. En Estados Unidos se ha reportado una prevalencia al nacimiento que oscila entre 4 y 10 casos por cada 10,000 nacidos vivos (147). Países como Irlanda, Reino Unido, el norte de China, Hungría y México han mostrado prevalencias significativamente más elevadas, aproximadamente alrededor del 1% de la población total, lo que podría reflejar verdaderas diferencias epidemiológicas o simplemente variabilidad atribuible a las metodologías diagnósticas prenatales empleadas, incluyendo diagnósticos más tempranos y terminaciones subsecuentes del embarazo (148).

Con respecto a las diferencias de género, la anencefalia se presenta con mayor frecuencia en fetos femeninos, estableciéndose una proporción de aproximadamente 2,3:1. Por otra parte, la espina bífida también muestra una prevalencia significativamente mayor en fetos femeninos (149)

En cuanto a diferencias étnicas, en Estados Unidos, la prevalencia de DCTN entre individuos de raza negra es significativamente menor comparada con la población blanca, mientras que la población hispanoparlante presenta los índices más altos. Las poblaciones del oeste y sur de África, así como aquellas en otras regiones de África, el Caribe, América del Norte, Europa, China y Singapur, tienden a reportar menores tasas de (149,150).

El riesgo de recurrencia para un segundo embarazo con antecedente previo de DCTN es considerablemente superior al riesgo poblacional general, estimándose en un rango de 3% a 5%, dependiendo de la población estudiada (148). Hendricks reportó específicamente que, entre mujeres hispanas mexicanas, el riesgo fue de 15.1 por 10,000 nacidos vivos, mientras que para las hispanas nacidas en Estados Unidos este riesgo disminuyó a 9.5 por 10,000 (148,151)

Estudios como el de Bianca S. (152) revelaron asociaciones epidemiológicas importantes entre la ocurrencia previa de abortos espontáneos y el subsecuente diagnóstico prenatal de malformaciones cardiovasculares congénitas (MCVC) y DCTN. Este estudio demostró una mayor frecuencia de abortos espontáneos en embarazos precedentes en mujeres con fetos afectados por MCVC (28.7%) y

DCTN (25.1%), en comparación con otros tipos de malformaciones congénitas (8.6%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Con base en el Reporte Anual RENAC 2022, que presenta los resultados correspondientes al año 2021, se registraron en Argentina un total de 504 casos de defectos del tubo neural (DCTN), lo que equivale a una prevalencia de 7,9 por cada 10.000 nacidos vivos. Esta tasa, aunque consistente con registros históricos nacionales, continúa siendo un indicador prioritario de vigilancia epidemiológica debido a su impacto en la morbilidad y mortalidad infantil. Los datos fueron recolectados en más de 300 maternidades distribuidas en todo el país, lo cual refleja una cobertura poblacional representativa y refuerza la necesidad de mantener estrategias de prevención como la fortificación alimentaria con ácido fólico, así como mejorar la pesquisa prenatal y el seguimiento de embarazos de riesgo (153)

15 ETIOLOGIA

15.1 ETIOLOGÍA DE LOS DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL (DCTN)

A pesar de múltiples investigaciones realizadas en las últimas décadas, la etiología exacta de los defectos del cierre del tubo neural (DCTN) aún permanece incierta. Diversas series clínicas han demostrado que estos defectos ocurren con mayor frecuencia en mujeres, particularmente en el caso de espina bífida, con una relación estimada hombre:mujer de aproximadamente 1:1.3. En el caso de la anencefalia, esta relación incrementa a 1:3, excepto en regiones con una baja frecuencia al nacimiento, como en Estados Unidos, donde el riesgo relativo se estima alrededor de 1:1 (148).

Está ampliamente demostrado que la etiología de los DCTN es multifactorial, involucrando tanto predisposición genética como factores ambientales. Numerosos genes parecen estar implicados en esta condición, y se considera que existe un umbral genético crítico cuya interacción con factores ambientales durante un período específico del desarrollo embrionario, conocido como período teratogénico, aumenta significativamente el riesgo de estas malformaciones (154).

Ciertos casos de DCTN también se relacionan con anormalidades cromosómicas específicas, como la trisomía 18, o defectos genéticos singulares claramente definidos, por ejemplo, el síndrome de Meckel Gruber, caracterizado por encefalocele occipital, riñón poliquístico y polidactilia (155).

Sin embargo, la mayoría de los casos de DCTN son esporádicos y de origen multifactorial, resultado de complejas interacciones entre genética y ambiente.

La labor investigativa del Dr. Farag y su equipo propusieron una hipótesis según la cual ciertas anomalías congénitas en órganos como el corazón, bazo, riñón, intestino y extremidades podrían originarse como resultado de una sobre distensión del tubo neural embrionario. Esta hipótesis, además de proporcionar una explicación plausible para la diversidad fenotípica observada en estas condiciones, ofrece un enfoque práctico que puede ser validado en futuros estudios experimentales y clínicos (156).

TABLA 1. Prevalencia de DCTN en Maternidades Argentinas 1992

Hospital	Partos	DCTN	%
Castex	3460	2	0.58
Sarda	6773	12	1.48
Argerish	1872	3	1.60
Posadas	3147	6	1.91
Gonnet	1983	4	2.02
Gandulfo	2882	6	2.08
Sta. Rosa	2477	6	2.42
Clínicas	1131	4	3.54
Fernández	2243	10	4.46
Rivadavia	1886	10	5.30
TOTAL	27854	63	2.54

16 FACTORES DE RIESGO

FACTORES GENETICOS. - Todas las observaciones, especialmente los estudios familiares, diferencias étnicas que persisten después de inmigración; los efectos de consanguinidad parental sugieren que los DCTN se presentan dentro de un patrón de herencia, similar a otras malformaciones (tabla3)

TABLA 2
Factores que han sido implicados en la aparición de D.C.T.N.

Herencia poligénica/ multifuncional (13,22,29,47)	Defectos Genéticos o Mendelianos (13,22,29,47)	Anomalías Cromosómicas (13,13,22,29,47)
Factores geográficos Influencia racial Influencia estacional Gemelos Riesgo de recurrencia Sexo Edad materna Nivel económico Phytophthora infestans (hongo de la papa)	Síndrome de Roberts Síndrome de Fraser Displasia craneotelencefalica Síndrome de Warbug Defectos sacros Displasia frontofasional Síndrome de Kousseff Síndrome de Meckel-Gruber Trombocitopenia con ausencia de radio (síndrome de TAR) MTHFR	Trisomía 13 Dup (7p) Trisomía 18 Dup (8q) Trisomía 21 Dup (11q) Trisomía 14 Dup (22)(pter>q11) Trisomía 9 Dup (13q) Triploidia Dup (13)(Pter-q14) Del (2q) r(13) Dup(2q) r(22) Dup(3q) del Xp Dup (6q)

La herencia autosómica recesiva no es probable por la proporción de hermanos afectados que es muy pequeña del 25% esperado, y porque los afectados adultos tienen un riesgo relativo de 4-5% de hijos afectados. Con la herencia dominante, la penetrancia tendría a ser muy baja y la herencia citoplasmática es muy probable, porque las madres afectadas no tienen riesgos mayores de tener descendientes afectados

TABLA 3
Patrón familiar de Espina Bífida y anencefalia comparado con otras malformaciones comunes (22)

	Labio Hendido (+/- paladar hendido (Londres)	Pie bot (Exeter)	Espina Bífida y anencefalia (Londres)	Estenosis pilórica (hombres) (Londres)	
Frec Nacimiento* patrón Familiar**	1	1.2	2	X 25	7.7
Relacionado	X 40	X 30	X 15	X 9	X 7
Relacionado	X 7	X 5	-	X 1 1/2	-
Relacionado	X 3	X 2	X 2		X 1 1/2

17 ROL DEL FOLATO Y FACTORES GENÉTICOS EN LOS DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL

Durante el desarrollo fetal, la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas alcanza niveles máximos, periodo en el cual la disponibilidad de folato puede resultar insuficiente. Esta limitación conduce a la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, afectando negativamente la replicación celular debido a la insuficiente producción de ADN durante la mitosis. Investigadores han sugerido que deficiencias dietéticas primarias o errores innatos en el metabolismo del folato podrían explicar este mecanismo patogénico, justificando así por qué la administración de ácido fólico (AF) tiene efectos preventivos sobre el desarrollo de defectos del cierre del tubo neural (DCTN). Según esta hipótesis, el feto podría presentar deficiencia de folato a pesar de que los niveles maternos sean aparentemente adecuados (148,157–161)

(162) han reportado que el polimorfismo en el gen que codifica la enzima metileno tetrahydrofolato reductasa (MTHFR) constituye un importante factor de riesgo genético para el desarrollo de DCTN. Sumado a esto, otro gen relevante identificado es el de la metionina sintetasa (MTR). Se observó que el 20% de los casos y el 18% de las madres afectadas eran homocigotas para la variante del MTHFR, en comparación con solo el 11% en los controles sanos. Esta condición genética aumenta considerablemente el riesgo de DCTN, especialmente si el genotipo mutado está presente en madre e hijo simultáneamente. También se evidenció que el polimorfismo en el gen MTR se asocia con un riesgo incrementado cuando los niveles de folatos en células sanguíneas rojas están disminuidos, destacando una interacción genética-nutricional importante (148,154,157–159,162)

Recientemente, (163) identificaron una variante termolábil del gen MTHFR como causante específica de los DCTN dependientes de folatos, fortaleciendo la hipótesis del impacto de la interacción genético-nutricional.

(164) establecieron que la mutación del gen Pax3 también puede provocar DCTN, al interferir con el desarrollo muscular temprano. Este estudio determinó que Pax3 es crucial para la activación del factor determinante miogénico (MyoD).

En el análisis final tras la evaluación por parte de, (134,135) demostraron en modelos animales que los defectos del cierre del tubo neural pueden originarse por un acortamiento de telómeros, resultado de la pérdida de función de la telomerasa, destacando así otro factor molecular relevante en la etiología de estos defectos congénitos.

18 FACTORES AMBIENTALES

18.1 FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES Y SOCIOECONÓMICOS EN LOS DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL (DCTN)

Experimentalmente se ha observado una amplia gama de agresiones ambientales relacionadas con la aparición de los defectos del cierre del tubo neural (DCTN), incluyendo deficiencias o excesos vitamínicos (157,161,165–167) Martínez-Frías, en un estudio colaborativo español, analizó malformaciones congénitas asociadas al consumo de drogas ilegales, identificando incrementos significativos para DCTN, atresia de coana, atresia esofágica, gastrosquisis, atresia anal y polidactilia postaxial (154,168).

A su vez, se ha demostrado experimentalmente que la administración de ácido retinoico exógeno puede inducir defectos del tubo neural anterior (anencefalia) y posterior (espina bífida), dependiendo de la susceptibilidad genética de los modelos experimentales en ratas (154).

Entre los factores de riesgo socioeconómicos y ambientales asociados con DCTN se encuentran la calidad del agua potable, infecciones por influenza, obesidad materna y exposición al calor. (169) investigaron específicamente la relación entre fiebre materna y DCTN, concluyendo que mujeres con episodios febriles de 38,9°C o más durante el primer mes de embarazo presentan un riesgo incrementado para desarrollar estos defectos.

Adicionalmente, ciertas ocupaciones parentales también se han estudiado como potenciales factores de riesgo. Lin y colaboradores intentaron establecer la asociación entre el trabajo físico materno durante el período periconcepcional con DCTN y fisuras labiales, aunque los resultados no revelaron una asociación concluyente, sugiriendo la necesidad de mejorar los métodos para medir la exposición y subdividir adecuadamente los tipos de defectos para futuros estudios (154).

En términos epidemiológicos:

1. Reino Unido

En Escocia, un estudio que abarcó desde 2000 hasta 2021 informó una prevalencia total de DTN al nacer de 9.8 por cada 10,000 nacimientos totales (IC del 95%: 9.2, 10.4), con una prevalencia específica de espina bífida de 5.80 por cada 10,000 nacimientos (170). Notablemente, no se observó ningún cambio significativo en la prevalencia de espina bífida durante este período (RPP 0.99, IC del 95%: 0.98, 1.01, $p=0.35$) (170) Los datos de Inglaterra entre 2000 y 2019 indicaron una prevalencia de DTN de 12.5 por cada 10,000 nacimientos totales (IC del 95%: 12.1 a 12.9), con 2127 casos de espina bífida reportados (171). Una cifra más reciente sugiere que la espina bífida abierta ocurre en aproximadamente 6 de cada 10,000 nacimientos (0.06%) en el Reino Unido (172,173).

2. Estados Unidos

En los Estados Unidos, la espina bífida afecta aproximadamente a 1 de cada 2,875 nacimientos anualmente (174). Los datos de 2020 indican que aproximadamente 1,278 bebés nacen con espina bífida cada año (174). Existen disparidades significativas entre los grupos raciales y étnicos, siendo las mujeres hispanas las que exhiben la prevalencia más alta con 3.80 por cada 10,000 nacidos vivos, seguidas por las mujeres blancas no hispanas con 3.09, y las mujeres negras o afroamericanas no hispanas con 2.73 por cada 10,000 nacidos vivos (175,176).

3. Canadá

En Canadá, aproximadamente entre 120 y 150 fetos se ven afectados por espina bífida cada año, con una tasa general de aproximadamente 2.6 por cada 10,000 nacimientos (177,178). Los datos de 2006 a 2020 indican una tendencia estable en los defectos del tubo neural, con una prevalencia de 4.8 casos por cada 10,000 nacimientos totales (179–181). Existen variaciones regionales, con Terranova y Labrador reportando una tasa de 3.94 por cada 10,000 nacimientos totales en 2020 (179,182,183).

4. Argentina

La proporción de muertes fetales debidas a DCTN fue del 1.32 durante el período de 1994 a 2019, (Bronberg et al., 2023). La prevalencia al nacimiento de casos aislados de DCTN reportados al Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC) entre noviembre de 2009 y diciembre de 2013 fue de 7.4 por cada 10,000 nacimientos (IC del 95%: 6.7-8.0), (185–187) La prevalencia a nivel nacional fue significativamente mayor en los hospitales públicos (9.72 por cada 10,000 nacimientos) en comparación con los hospitales privados/de seguridad social (6.48 por cada 10,000 nacimientos) durante el período comprendido entre octubre de 2010 y diciembre de 2018.), (188).

5. China

China tiene una de las tasas de prevalencia de DCTN más altas del mundo, (189,190). Una encuesta sistemática reciente encontró que la prevalencia perinatal de defectos de nacimiento en China podría ser tan alta como 208.94 por cada 10,000 en 2020-21, (191). En la provincia de Shanxi, la prevalencia de DCTN fue de 20.09 por cada 10,000 nacimientos entre 2017 y 2022, siendo el defecto de nacimiento más prevalente en la región, (192). Sin embargo, se observó una disminución sustancial en la prevalencia de DCTN en la provincia de Shanxi entre 2003 y 2022, con tasas que disminuyeron de 116.75 por cada 10,000 en 2003 a 18.80 por cada 10,000 en 2022, (193). Mientras que, en Jinan, se observó un aumento distinto en la incidencia de defectos de nacimiento entre 2005 y 2022, siendo los DCTN uno de los más prevalentes, (194). Un estudio informó una prevalencia de DCTN del 3.6%, (195). Se predice que la incidencia de DCTN en la provincia de Shaanxi continuará disminuyendo, con tasas proyectadas de 0.49/10,000 en 2023, 0.41/10,000 en 2024 y 0.35/10,000 en 2025, (196).

6. Ecuador

Si bien la epidemiología ecuatorial ofrece una vasta riqueza de datos estadísticos, esta compilación, en consonancia con su enfoque en análisis de países, se ve limitada en cuanto a la información disponible sobre espina bífida en Ecuador para el período 2020-2025, dada la escasez de fragmentos de investigación pertinentes. No obstante, se dispone de un estudio correspondiente al quinquenio 2015-2019, el cual proporcionará un contexto valioso para comprender la situación previa y las posibles tendencias. En el mismo se observó una incidencia acumulada de anomalías congénitas de 20.89 por cada 1000 nacidos vivos (197). Las malformaciones congénitas del sistema nervioso, incluida la espina bífida, representaron el 12.21% de estos casos (197). Se observaron variaciones regionales en la incidencia de anomalías congénitas en diferentes cantones y provincias (197).

7. México

Las poblaciones de ascendencia mexicana exhiben una alta ocurrencia de defectos del tubo neural (198). Los datos de los registros de defectos de nacimiento de EE. UU. informaron una prevalencia de espina bífida al nacer de 3.8 por cada 10,000 nacidos vivos hispanoamericanos, en comparación con 3.09 por cada 10,000 nacidos vivos blancos no hispanos (198) Esta disparidad persiste a pesar de los esfuerzos de fortificación con ácido fólico, lo que sugiere la influencia de otros factores como la aculturación y los hábitos dietéticos (199)

8. India

La prevalencia de DTN en la India muestra una variación regional significativa. Una encuesta poblacional en el este rural de Uttar Pradesh informó una incidencia de 7.48 por cada 1000 nacidos vivos (200). Una revisión sistemática y un metanálisis de estudios hasta 2023 encontraron una prevalencia general de DTN de 9.46 por cada 1000 nacimientos (intervalo de confianza del 95% de 8.01 a 10.91), lo que destaca una tendencia creciente en las últimas décadas (201). La espina bífida se informó como el segundo DTN más común en una revisión sistemática de 2013, con una prevalencia de 1.9 por cada 1000 nacimientos (202).

9. Sudáfrica

Se estima que la prevalencia de DTN al nacer en Sudáfrica es de 8 a 12 por cada 10,000 nacidos vivos después de la fortificación obligatoria de la harina de trigo con ácido fólico (203). La espina bífida por sí sola afecta a aproximadamente 350 lactantes nacidos vivos por año (203). Si bien la fortificación ha llevado a una disminución del 30% en la prevalencia de DTN al nacer, persisten desafíos, como la exclusión de la harina para pasteles de la fortificación obligatoria (203).

10. Brasil

En Brasil, la prevalencia estimada de espina bífida es de 14 casos por cada 10,000 nacimientos, y el total de todos los DTN alcanza los 24 por cada 10,000 nacimientos (de Souza et al., 2011). Un estudio que comparó los períodos pre y post fortificación con ácido fólico (1999-2004 vs. 2005-2010) mostró una razón de tasas de 1.05 para la espina bífida, con un aumento adicional a 1.4 al comparar 2005-2010 y 2011-2020, lo que sugiere un posible aumento en las tasas de espina bífida después de la fortificación (Vieira et al., 2022). Sin embargo, otro estudio informó una disminución en la prevalencia general de DTN de 0.79 por cada 1000 antes de la fortificación a 0.55 por cada 1000 después de la fortificación (2005-2014) (Gomes et al., 2024).

Tabla 1: Prevalencia de Espina Bífida y Defectos del Tubo Neural (DTN) en Países Seleccionados (2020-2025)

País	Prevalencia de DTN (por 10,000 nacimientos)	Prevalencia de Espina Bífida (por 10,000 nacimientos)	Año(s)	ID(s) del Fragmento
Escocia (Reino Unido)	9.8	5.80	2000-2021	1
Inglaterra (Reino Unido)	12.5	N/A	2000-2019	4
Reino Unido (SB abierta)	N/A	6 (0.06%)	2020-2025	6
Estados Unidos	N/A	3.5 (1 de cada 2,875)	2020-2025	8
Canadá	4.8	2.6 (120-150 casos/año)	2006-2020	11
Australia	4.6 (nacimientos 1998-2005)	0.6 (150 casos/año)	2020-2025	20
China (Shanxi)	20.09 (2017-2022)	N/A	2017-2022	23
Ecuador	N/A	N/A	2015-2019	24
México (EE. UU.)	N/A	3.8 (hispano)	2020-2025	25
India	9.46 (combinado, hasta 2023)	1.9 (revisión de 2013)	Hasta 2023	28
Sudáfrica	8-12	3.5 (350 nacidos vivos/año)	2020-2025	31
Brasil	24 (DTN est.)	14 (est.)	2020-2025	32

Nota: Las tasas de prevalencia pueden variar según el estudio específico, la población y el período de tiempo. N/A indica que no se dispuso de datos específicos sobre la prevalencia de espina bífida en los fragmentos de investigación para ese país, o viceversa para la prevalencia de DTN.

A nivel farmacológico, la aminopterina, un potente antagonista del ácido fólico utilizado históricamente como abortivo, es la única droga con evidencia comprobada de predisponer a DCTN. Aunque se sospecha que hormonas esteroides (incluyendo anticonceptivos orales) y drogas antiepilépticas, especialmente el ácido valproico, también podrían aumentar el riesgo, no existe aún una evidencia definitiva que lo confirme. Sin embargo, (204) demostraron en modelos experimentales que los análogos del ácido valproico inducen DCTN y afectan la proliferación celular, aumentando la incidencia de estos defectos.

La contaminación del agua potable con trihalometanos también se ha asociado en casos aislados con DCTN, aunque otros contaminantes, como los ácidos haloacéticos, no han mostrado una relación significativa (162).

Respecto a factores nutricionales, estudios recientes han indicado que mujeres con hijos afectados por DCTN generalmente presentan dietas deficientes en nutrientes esenciales durante el primer trimestre del embarazo, comparadas con madres cuyos hijos no presentan defectos. Estas observaciones han llevado a recomendar pruebas dietéticas preconcepcionales como parte del asesoramiento prenatal. Particularmente, el folato, una vitamina B soluble en agua, es crucial debido a su papel en la síntesis de ADN y ARN y en la conversión de homocisteína a metionina. La deficiencia de folato está claramente asociada con la aparición de DCTN, y la suplementación preconcepcional con ácido fólico ha demostrado reducir considerablemente el riesgo de recurrencia (154,157,160,162,205).

Además, niveles elevados de homocisteína en plasma también incrementan significativamente el riesgo de DCTN. Estudios recientes sugieren que la administración de ácido fólico puede prevenir dicho incremento. Lakshmi et al. investigaron específicamente el papel de la piridoxina y riboflavina en el metabolismo de homocisteína, observando que la piridoxina reduce efectivamente sus niveles plasmáticos, mientras que la riboflavina no muestra efectos significativos (206).

Un importante meta-análisis (Huang et al., 2017) confirma que la obesidad materna es un factor de riesgo claro y significativo para defectos del tubo neural en el bebé. El riesgo aumenta cuanto mayor es el Índice de Masa Corporal (IMC) de la madre, especialmente por encima de 30, (207).

19 ASPECTOS CLINICOS

Estudios epidemiológicos y familiares se basan en que los mayores defectos del tubo neural son causados por una falla en el cierre del tubo neural al final de la 4ta semana de desarrollo. Todos están inter-relacionados y probablemente tienen la misma etiología multifactorial. Cuando el defecto del cierre ocurre en el extremo craneal del neuro eje resulta anencefálica. Esta es una condición letal, representada por una masa de tejido neural congestionado letal, representada por una masa de tejido neural congestionado y desorganizado, conduciendo a la expansión del cráneo. Algunos casos están asociados con raquisquisis, en que todo o una parte del extremo caudal del tubo neural falla al cerrar, o puede haber una discreta espina bífida quística.

Un DCTN más inferior del neuroeje resulta en una encefaloide, una lesión relativamente no común, en que un defecto posterior del cráneo o columna cervical superior permite que las meninges protruyan a través de la calota, casi siempre cubierto de piel o una gruesa membrana. Tales pacientes pueden sobrevivir con pequeñas parálisis; pero en algunos casos los niños desarrollan severo retardo mental. Cuando el defecto del cierre ocurre en la porción más inferior del tallo: desarrolla espina bífida



quística. Esta es una condición muy variable, algunos nacen con una porción del cordón espinal expuesta en la superficie como una placa neural, con una mielocela o un mielomeningocela abierto. Algunos casos tienen deformidad asociada en la base del cráneo, (la malformación del Arnold-Chiari). Que cursa con hidrocefalia, presente en el nacimiento en el 80% de los casos. Esto es progresivo y conduce a problemas clínicos mayores. La interrupción del cordón espinal en el sitio del defecto causa parálisis de la pierna, incontinencia urinaria y fecal anestesia de la piel y anomalías de cadera, rodillas y pies. Estos casos son de pobre pronóstico y no tratada conduce a meningitis e hidrocefalia. En algunos casos la lesión espinal puede estar cerrada y cubierta por una gruesa membrana o piel, resultado en un mejor pronóstico: un caso de cada 20 espinas bífidas quísticas es un meningocele verdadero, con un neuroeje largo e intacto. El defecto está confinado al tejido esquelético, permitiendo que las meninges cubiertas por una delgada membrana o piel, protruyan a través de los arcos vertebrales defectuosos. Estos niños tienen poco o no tienen déficit neurológico o intelectual. Estos tipos de malformaciones ocurren en algunos casos particulares y están determinados por el tiempo preciso de la falla del cierre. La espina bífida oculta es la variedad más simple e implícita solo un arco vertebral, y es parte de la variación normal que probablemente no tienen expresión clínica. De cada 50 espinas bífidas ocultas una pertenece a la variedad complicada. De esto se deduce que la espina bífida implica más de un arco vertebral que esta frecuentemente asociada con la amplitud del canal, anomalías del cuerpo vertebral, un mechón de pelo o nevo; deformidad del pie o algunos déficits neurológicos. Estudios familiares y radiológicos mostraron que esta variedad forma parte del síndrome espina bífida/anencefálica. Al mismo tiempo mostraron que la hidrocefalia no asociada a espina bífida quística no es parte del complejo malformativos de los DCTN, excepto en algunos casos aislados. El mismo ocurre en los DCTN que forman parte de otros complejos de malformaciones, tales como anomalías cromosómicas o Sind. Meckel-Gruber (encefalocele occipital, riñón poliúístico y polidactilia), este último con herencia Autosómica Recesiva.

Voy a tratar de resumir la clasificación de los DCTN en la tabla 4 y luego hare una descripción de cada uno de ellos.

TABLA 4 CLASIFICACIONES DE LOS D.C.T.N.	
Craneorraquisquisis	
Anencefalia	
	Holocraina (defecto que alcanza al foramen magnum)
	Merocraina (el defecto no alcanza al foramen magnum)
Encefalocele	
	Occipital
	Parietal
	Frontal
	Nasofaringeo
Iniencefalia	
Espina Bífida	
	Abierta
	Meningocele

<p>Mielomeningocele Mielocele Oculta Malformación de Arnold-Chiari Síndrome de Dandy-Walker Agenesia del cuerpo calloso</p>

20 ANENCEFALIA

La anencefalia representa el defecto más grave y frecuente dentro de las anomalías abiertas del tubo neural y es la alteración más común que afecta al sistema nervioso central (SNC). Epidemiológicamente muestra un marcado predominio femenino, con una proporción aproximada de 4:1 en relación con los varones.

Clínicamente, la anencefalia se caracteriza por la ausencia parcial o completa del tejido cerebral y de la bóveda craneana, hallándose de forma constante acrania. Los huesos craneanos presentes suelen ser membranosos, mientras que la base craneal puede conservar estructuras cartilagosas, incluyendo las órbitas.

Existen múltiples hipótesis sobre la patogénesis de esta malformación:

- El defecto del tubo neural (DTN) más común es la anencefalia. En general, la prevalencia estimada de la anencefalia es de 3 por cada 10.000 nacimientos, aunque la incidencia varía entre diferentes regiones geográficas, grupos étnicos y exposiciones ambientales, (208).
- Otra teoría propone que la ausencia de cubierta ósea se origina debido a una destrucción secundaria, ya sea por agentes mecánicos o químicos durante la formación temprana del embrión, provocando como resultado final la anencefalia (166).
- Se ha descrito una asociación entre anencefalia y osteogénesis imperfecta, sustentada en hallazgos ultrasonográficos específicos del cerebro fetal, que sugieren la posibilidad de daño estructural previo o simultáneo al desarrollo neural (166).

Wilkins-Haug y colaboradores realizaron un estudio longitudinal mediante ultrasonografía prenatal seriada que confirmó en humanos un proceso similar al descrito en animales experimentales, observando la progresión desde una etapa intermedia inicial (exencefalia) hasta la anencefalia definida, lo que contribuye a validar estas teorías patogénicas (209).

21 DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ANENCEFALIA

La anencefalia puede detectarse regularmente mediante ecografía obstétrica, especialmente durante la medición del diámetro biparietal para determinar la edad gestacional. Sumado a esto cada vez es más frecuente su identificación precoz debido al hallazgo incidental de niveles elevados de alfa-fetoproteína (AFP) materna en programas rutinarios de detección prenatal.

Ecográficamente, la ausencia de los huesos de la bóveda craneal permite establecer un diagnóstico específico de anencefalia. Esta característica se visualiza claramente en imágenes coronales del rostro fetal, aunque las imágenes sagitales también pueden ser informativas. Es crucial verificar que la ausencia de la calota sea simétrica, ya que la base craneal y las órbitas suelen estar presentes, pudiendo inducir errores diagnósticos si no se evalúan correctamente.

En el 40-50% de los casos de anencefalia se reporta la presencia de polihidramnios, aunque generalmente este fenómeno aparece después de las 26 semanas de gestación. En ocasiones, también puede observarse oligoamnios.

Es importante distinguir la anencefalia de la microcefalia severa, ya que ambas condiciones pueden tener una apariencia similar en ecografía. En los casos de microcefalia, la bóveda craneal siempre está presente, permitiendo una clara diferenciación.

Una entidad rara conocida como gemelo acefálico holocardio puede presentarse como una aberración extrema de anencefalia en gemelos monocigóticos. Esta anomalía implica la ausencia casi completa de estructuras craneanas o la presencia de microcefalia severa, siendo un gemelo completamente dependiente del otro (gemelo parásito).

La anencefalia constituye una malformación congénita letal, caracterizada por la ausencia significativa de la mayor parte del cerebro y la falta de cubierta ósea craneal. Aunque porciones del cerebro anterior pueden permanecer, los hemisferios cerebrales y partes del mesencéfalo suelen estar ausentes. La médula espinal generalmente es morfofisiológicamente normal, salvo en casos graves de craneorraquisquis.

La prevalencia de la anencefalia varía considerablemente según factores geográficos, raciales y sexuales, estimándose alrededor de 1 por cada 1000 nacimientos en Estados Unidos, y hasta 6.7 por cada 1000 nacimientos en Gran Bretaña.

La anencefalia es el resultado de un fallo en el cierre de la porción más anterior del tubo neural. En lugar de los hemisferios cerebrales, aparece una masa formada por canales vasculares de pared delgada, conocida como área cerebrovascular (estroma angiomasosa), que protruye desde la base del cráneo. Esta masa cerebro vasculosa parece derivar de los plexos coroideos y se halla cubierta por una membrana continua.

La anencefalia fue la primera malformación fetal diagnosticada mediante ultrasonidos en periodo prenatal. La alta resolución de los ecógrafos empleados en la actualidad permite el diagnóstico en el primer trimestre. Golstein advierte que, en el primer trimestre, el diagnóstico se debe efectuar con prudencia (sobre todo antes de las 11 semanas), debido a la dificultad para diferenciar el área cerebrovasculosa en etapas precoces de las gestaciones. Con ecografistas experimentados, el diagnóstico de anencefalia puede efectuarse en el 100% de los casos.

El diagnóstico prenatal de anencefalia se basa en la ausencia de bóveda craneal. Entre las 12-13 semanas de edad gestacional es totalmente anormal no observar estructuras óseas que delimiten la porción superior del cráneo por encima de las orbitas. Cuando la masa cerebrovasculosa es prominente, se ve en la ecografía una masa mal definida con eco estructura heterogénea por encima de la órbita. La sospecha puede aparecer cuando en un intento de medir el DBP en la sección transaxial en el tálamo este no se puede localizar.



Con la introducción de la ecografía transvaginal, el diagnóstico temprano de los defectos del tubo neural y otras anomalías congénitas se ha vuelto más accesible y preciso (Bayle & Gregory, 1999).

Uno de los principales desafíos en el diagnóstico diferencial de la anencefalia es la secuencia de bandas amnióticas, que puede interferir con la formación normal de las estructuras craneanas. La diferencia clave radica en la asimetría de las deformaciones causadas por las bandas amnióticas, en contraste con la anencefalia, que suele ser bilateral y simétrica. Además, las bandas amnióticas suelen estar asociadas con otras anomalías en la pared abdominal y extremidades (166).

El pronóstico de la anencefalia es extremadamente desfavorable, ya que la mayoría de los fetos afectados fallecen intraútero o en las primeras horas postnatales. Sin embargo, la literatura describe casos excepcionales de neonatos que han sobrevivido hasta seis meses (209)

Aproximadamente un 33% de los casos de anencefalia presentan malformaciones congénitas asociadas, siendo la más frecuente la espina bífida. Otras anomalías comunes incluyen malformaciones del aparato urinario, fisura palatina y/o labio leporino, así como defectos cardíacos congénitos (163).

22 MIELOMENINGOCELE-ESPINA BIFIDA

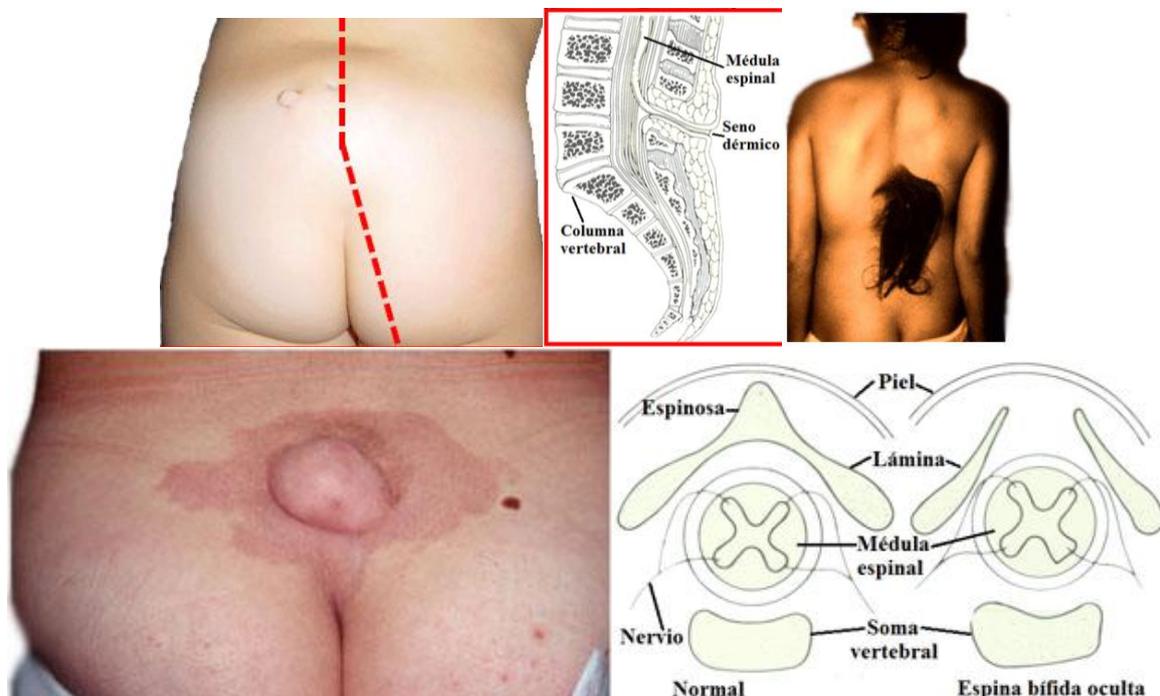
El mielomeningocele es el segundo defecto del cierre del tubo neural en orden de frecuencia, superado únicamente por la anencefalia. En comparación, los meningoceles aislados son significativamente más raros. Esta malformación se origina por la falta de cierre del neuróporo

posterior entre la tercera y cuarta semana de gestación, lo que resulta en la exposición de la placa neural (154,157).

Los defectos neurológicos asociados al mielomeningocele varían en severidad, desde anestesia leve hasta paraparesia completa e incluso la muerte. El pronóstico se agrava cuando la lesión es más extensa o de localización más alta dentro de la columna vertebral, así como cuando se encuentra asociada con otras anomalías congénitas (210)

La evaluación ecográfica de la columna fetal generalmente se realiza entre las semanas 16 y 17 de gestación. En condiciones normales, la distancia entre los centros de osificación posteriores equivale a la distancia Inter pediculada, que se mide entre dos pedículos vertebrales consecutivos. Sin embargo, en la espina bífida acompañada de mielomeningocele, se observa una separación anormal de los centros de osificación posteriores en las exploraciones ecográficas, tanto en cortes transversales como longitudinales (166).

Desde el punto de vista embriológico, se postula que un defecto en la neurulación primaria—específicamente en el cierre de los pliegues neurales—puede dar lugar a malformaciones como encefalocele, craneorraquisquisis, anencefalia y espina bífida cervicotorácica (209). Por otro lado, la espina bífida lumbosacra parece originarse a partir de un defecto en la canalización de la médula espinal, afectando la neurulación secundaria (163).



La espina bífida es una malformación del tubo neural que puede presentarse en diferentes formas clínicas. Se clasifica en dos grandes grupos: espina bífida abierta y espina bífida oculta.

En la espina bífida abierta, el defecto espinal permite la exteriorización del tejido nervioso, lo que da lugar a la formación de un meningocele o un mielomeningocele, dependiendo de la afectación de las meninges y la médula espinal. Este tipo de presentación se asocia frecuentemente con alteraciones neurológicas severas y discapacidad permanente.

Por otro lado, la espina bífida oculta se caracteriza por la presencia de un defecto óseo cubierto por piel o por una membrana opaca gruesa, sin exteriorización del tejido neural. En general, esta variante afecta los niveles L5 o S1 y suele ser asintomática o manifestarse con signos menores, como un mechón de pelo, lipomas o fosetas dérmicas en la región lumbar.

Los términos "abierta" y "oculta" están determinados por la presencia o ausencia de meninges que protruyen a través del defecto óseo, independientemente de su contenido. Como más del 80% de las formas de espina bífida corresponden al mielomeningocele, el término "espina bífida" suele emplearse para referirse a esta presentación específica.

La espina bífida afecta principalmente la porción inferior de la columna vertebral, aunque existen formas poco frecuentes de mielomeningocele en niveles torácicos, cervicales o superiores. Estas variantes suelen tener un pronóstico más reservado y requerir una evaluación neurológica más detallada.

Para definir el diagnóstico y pronóstico de la espina bífida mediante ecografía, se deben valorar los siguientes aspectos:

1. Identificación del defecto a nivel espinal La evaluación de los componentes disráficos puede resultar en falsos positivos y negativos, por lo que es esencial examinar la zona posterior al defecto para identificar la presencia de un saco meníngeo. Según su contenido, se pueden distinguir las siguientes formas:

Meningocele: Contiene únicamente líquido cefalorraquídeo.

Mielomeningocele: Presenta estructuras nerviosas en su interior.

La observación de un saco posterior es un criterio clave para el diagnóstico de espina bífida (166). Las formas quísticas o aquellas que contienen tejido nervioso son las más frecuentes. Se han documentado casos de lipomeningocele con evolución neurológica normal tras la extirpación del tejido adiposo (Denis & Pedear, 1999).

2. Búsqueda de los efectos que genera el defecto en el sistema nervioso central Entre las anomalías asociadas, la más frecuente es la ventriculomegalia, detectada en aproximadamente el 75% de los casos (Bayle & Gregory, 1999). Otra complicación común es la malformación de Arnold-Chiari, un trastorno del cerebro posterior que representa una causa frecuente de hidrocefalia. Esta malformación presenta dos componentes principales:

- a. Desplazamiento caudal del vermis cerebeloso hacia el canal cervical superior.
- b. Descenso de la médula espinal y el cuarto ventrículo (Wilkins-Haug, 1999).

Clasificación de la malformación de Arnold-Chiari:

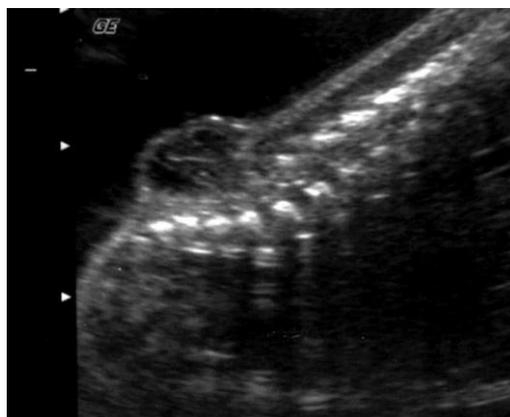
- c. Tipo I: Desplazamiento caudal de la médula espinal.
- d. Tipo II: Descenso de la médula espinal junto con el cuarto ventrículo.
- e. Tipo III: Desplazamiento adicional del cerebelo.

La forma más común es el tipo II, en la que la herniación del cerebelo a través del foramen magno provoca compresión secundaria del acueducto de Silvio, resultando en hidrocefalia (Denis & Pedear, 1999).

Aunque la malformación de Arnold-Chiari se asocia principalmente con la espina bífida, también puede presentarse junto con otras anomalías como polimicrogria, hidrocefalia, heterotopia subependimaria, estenosis del acueducto de Silvio, siringomielia y mielocistocele (166).



Signos craneanos del mielomeningocele: Signo del limón (Foto izquierda) y Signo de la banana (Foto de la derecha)



Espina Bífida Lumbar: Sección longitudinal

En la malformación de Arnold-Chiari, además de la ventriculomegalia, que se presenta en un 54-86% de los casos, se han descrito dos signos ecográficos característicos:

1. Signo del limón: Se observa una deformación del cráneo en una sección transversal, adoptando una morfología similar a un limón debido a la retracción de los huesos frontales. Este signo suele desaparecer después de las 34 semanas de gestación (Wilkins-Haug, 1999).

2. Signo de la banana: Se produce por el desplazamiento de los hemisferios cerebelosos hacia el canal cervical, lo que provoca la obliteración de la cisterna magna (Bronshtein & Bar-Haval, 1992).

La imposibilidad de visualizar la cisterna magna es un hallazgo presente en más del 95% de los casos de espina bífida abierta. Además, se ha reportado que la visualización normal del cerebelo ocurre solo en un máximo del 5% de los casos afectados. Otros signos craneales asociados con la espina bífida incluyen la presencia de un diámetro biparietal por debajo del percentil 5, con una frecuencia reportada entre el 61% y el 79% de los casos (Denis & Pedear, 1999).

El mielocistocele es una lesión que presenta una estrecha conexión entre una estructura quística subcutánea y el canal central de la médula espinal. Este quiste suele contener material con características similares a los plexos coroideos (Carlson, 1994). Anatómicamente, el mielocistocele cervical se compone de:

- Un saco hidromielánico.
- Una cubierta de meningocele.
- Un defecto de espina bífida a través del cual protruye la lesión.

El pronóstico del mielocistocele depende de la presencia de anomalías craneales asociadas, como la malformación de Arnold-Chiari tipo II y la hidrocefalia (Bayle & Gregory, 1999).

Diagnóstico diferencial

Las principales condiciones que deben considerarse en el diagnóstico diferencial del mielocistocele incluyen:

- Higroma quístico.
- Meningocele cervical.
- Mielomeningocele cervical.
- Neoplasias poco frecuentes, como el teratoma neuroblástico y el hemangioma (Wilkins-Haug, 1999).

1. Valoración de las consecuencias neurológicas de la lesión según su extensión, morfología y movilidad de las extremidades inferiores. Es fundamental evaluar los trastornos neuromusculares, la capacidad de deambulación y el control de la función urinaria. En casos graves, se observan alteraciones como pie equino varo, luxación congénita de cadera y parálisis de extremidades inferiores, lo que conlleva un pronóstico reservado.

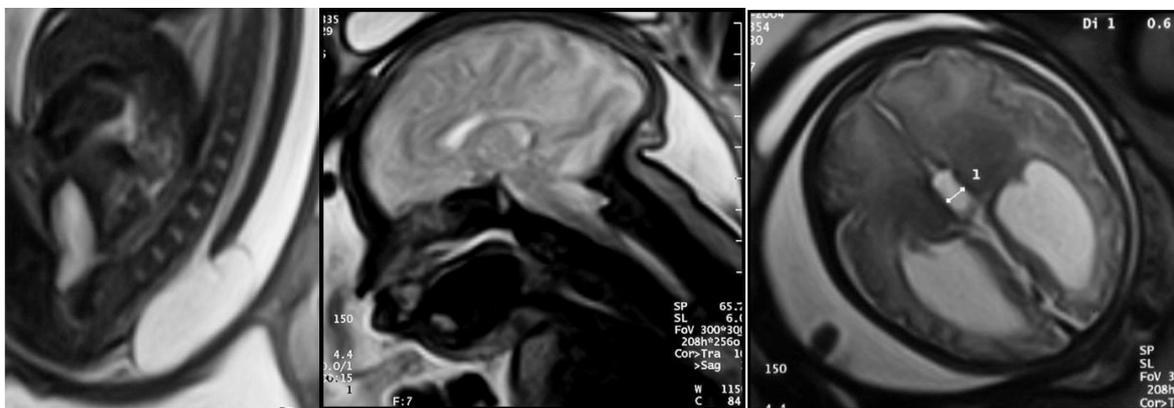
- o En las formas abiertas, solo el 23% de los pacientes logran una deambulación normal.
- o El 53% requiere fijaciones ortopédicas en las extremidades inferiores.

- o El 24% restante necesita el uso de silla de ruedas.

La localización sacra de la lesión tiende a tener un mejor pronóstico en términos de movilidad, ya que solo el 17% de estos pacientes requieren muletas o fijación de extremidades, mientras que el resto puede caminar sin asistencia. Sin embargo, en lo que respecta al control de esfínteres, las lesiones sacras presentan el peor pronóstico, con una afectación del 100% de los casos.

3. Descartar otras anomalías fuera del sistema nervioso central La espina bífida puede estar asociada a múltiples malformaciones adicionales, entre las cuales destacan:

1. Cifoescoliosis.
2. Arteria umbilical única.
3. Malformaciones sistémicas no relacionadas con el sistema nervioso central.
4. Cromosomopatías.



Magnética fetal: Foto izquierda: Espina bífida lumbar. Foto medio: Arnold Chiari. Foto derecha: Ventriculomegalia



Fig. Feto con severa raquisquisis. El cerebro no está cubierto por huesos craneanos y la medula espinal está totalmente expuesta. (Cortesía de Mario Pinos)

23 ENCEFALOCELE

El encefalocele se define como la protrusión de las meninges con o sin contenido cerebral a través de un defecto del cráneo, resultado de una alteración en el proceso de cierre del polo superior del tubo neural. Es la entidad menos frecuente dentro de los defectos del tubo neural, con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 2000 recién nacidos vivos (Carlson, 1994; Bayle & Gregory, 1999).

El mecanismo etiológico del encefalocele puede involucrar un error en el proceso de separación entre el ectodermo y el neuroectodermo, lo que conlleva un defecto del mesodermo y, en consecuencia, una alteración en la formación ósea. Esto permite la herniación de las meninges, ya sea en forma aislada o con tejido cerebral en su interior (Wilkins-Haug, 1999).

Localización del encefalocele

Los sitios más frecuentes de presentación del encefalocele son:

- Región occipital: 75% de los casos.
- Región frontal: 13% de los casos.
- Región parietal: 12% de los casos.

Características ecográficas

Las manifestaciones ecográficas del encefalocele varían en función del tamaño de la lesión, su localización y su contenido. La evaluación ecográfica detallada es fundamental para el diagnóstico prenatal y la planificación del tratamiento postnatal (Bronshtein & Bar-Haval, 1992).



Patrones ecográficos del encefalocele

Los patrones ecográficos del encefalocele pueden presentarse de las siguientes maneras:

1. Masa quística: Corresponde a un meningocele.
2. Masa sólida: Contiene estructuras reconocibles como tejido cerebral.
3. Patrón mixto: Combinación de contenido quístico y tejido cerebral.
4. Disminución del perímetro cefálico: En el 20% de los casos de encefalocele, el desplazamiento de la masa encefálica provoca microcefalia.

En las masas de localización posterior, el diagnóstico diferencial debe establecerse con el higroma quístico, que se distingue por la ausencia de un defecto óseo, la continuidad de la piel y el tejido celular subcutáneo circundante, así como la presencia de septos internos en el higroma (Carlson, 1994).

Diagnóstico diferencial y síndromes asociados

Las lesiones localizadas fuera de la línea media suelen estar relacionadas con el síndrome de bridas amnióticas, aunque los programas de detección prenatal con AFP han mejorado la identificación temprana de los cefalocelos. La mayoría de estos están cubiertos de piel y, por ende, no presentan un aumento en los niveles de AFP (Bayle & Gregory, 1999).

Algunas masas extracraneales detectadas durante el período prenatal que requieren diagnóstico diferencial incluyen:

- Higroma quístico.
- Edema de partes blandas.
- Sarcoma mesenquimático.
- Hemangioma occipital, que puede simular un encefalocele (Bronshtein & Bar-Haval, 1992).

Varios síndromes genéticos han sido asociados con el encefalocele, entre ellos:

- Síndrome de Von Voss.
- Síndrome de Knoblock.
- Síndrome de Chemke.
- Displasia disegmentaria.
- Síndrome de criptóftalmos.
- Síndrome de Roberts.
- Síndrome de Walker-Warburg.
- Síndrome de la banda amniótica.
- Agenesia del cuerpo calloso.
- Síndrome de Meckel.
- Síndrome de Dandy-Walker (Carlson, 1994; Bayle & Gregory, 1999).

El teratoma nasal debe distinguirse del encefalocele frontal, ya que los teratomas presentan una masa irregular con una arquitectura más heterogénea. Asimismo, la deformación del cráneo en "hoja de trébol" puede simular la apariencia de un encefalocele (Bronshtein & Bar-Haval, 1992). También los dacriocistocelos (quistes del conducto lagrimal) pueden ser confundidos con encefalocelos (Carlson, 1994).

Pronóstico

El pronóstico del encefalocele depende de varios factores, incluyendo:

- La presencia de tejido cerebral en el saco meníngeo herniado.
- Malformaciones asociadas, ya sean sindrómicas o no.
- La presencia de hidrocefalia y/o microcefalia.
- La localización del encefalocele: los anteriores tienen mejor pronóstico en términos de supervivencia en comparación con los posteriores.

La tasa de supervivencia varía entre el 80% y el 93%, dependiendo de los factores mencionados (Bayle & Gregory, 1999).

24 ASESORAMIENTO GENÉTICO

Hasta hace pocos años, el único medio de prevención de los defectos del cierre del tubo neural (DCTN) consistía en el asesoramiento genético, con el objetivo de evitar futuros embarazos en parejas con antecedentes de malformaciones congénitas. Muchas familias con alto riesgo de recurrencia optaban por limitar el tamaño de su descendencia, ya que la probabilidad de recurrencia influía directamente en su decisión reproductiva.

Por ejemplo, parejas con uno o dos hijos afectados por DCTN enfrentaban riesgos de recurrencia de 1:20 o 1:8, respectivamente, lo que las llevaba a evitar futuros embarazos. Sin embargo, cuando el riesgo de recurrencia se reducía a 1:100, las parejas solían aceptar nuevos embarazos si deseaban tener más hijos.

El riesgo de recurrencia tras un embarazo afectado es aproximadamente del 5% (1:20), pero este valor puede aumentar si los progenitores provienen de regiones con alta prevalencia de DCTN. En contraste, en poblaciones con una baja prevalencia de la patología, el riesgo de recurrencia es menor. La evaluación del riesgo de recurrencia es un factor crucial en la planificación familiar y en la toma de decisiones reproductivas (Carlson, 1994; Bayle & Gregory, 1999). (Tabla 5).

TABLA 5 Riesgo de DCTN usando en el asesoramiento genético

Situación de riesgo	Riesgo relativo
Población general	1:200
Un hijo afectado previo	1:20
2 hijos afectados previos	1:10
Un padre afectado	1:25
Un tío o tía afectada	1:50
Un primo o tío/a abuela o tío	1:100
Otros relacionados	1:200

Hasta hace pocos años, el único medio de prevención de los defectos del cierre del tubo neural (DCTN) consistía en el asesoramiento genético, con el objetivo de evitar futuros embarazos en parejas con antecedentes de malformaciones congénitas. Muchas familias con alto riesgo de recurrencia optaban por limitar el tamaño de su descendencia, ya que la probabilidad de recurrencia influía directamente en su decisión reproductiva.

Por ejemplo, parejas con uno o dos hijos afectados por DCTN enfrentaban riesgos de recurrencia de 1:20 o 1:8, respectivamente, lo que las llevaba a evitar futuros embarazos. Sin embargo, cuando el riesgo de recurrencia se reducía a 1:100, las parejas solían aceptar nuevos embarazos si deseaban tener más hijos.

El riesgo de recurrencia tras un embarazo afectado es aproximadamente del 5% (1:20), pero este valor puede aumentar si los progenitores provienen de regiones con alta prevalencia de DCTN. En contraste, en poblaciones con una baja prevalencia de la patología, el riesgo de recurrencia es menor. La evaluación del riesgo de recurrencia es un factor crucial en la planificación familiar y en la toma de decisiones reproductivas (Carlson, 1994; Bayle & Gregory, 1999).

El riesgo aumenta en familias de clases sociales desfavorecidas, especialmente cuando la madre recibe una dieta insuficiente o existen antecedentes familiares de la afección. Se han identificado riesgos similares en casos donde uno o ambos progenitores presentan espina bífida quística u oculta complicada. Aunque los hombres con discapacidad motora y parálisis de miembros inferiores pueden tener descendencia, las mujeres con espina bífida suelen presentar complicaciones durante el parto.

Si un familiar de segundo grado (hermano de uno de los padres) es el afectado, el riesgo de recurrencia se aproxima a 1:50. Este riesgo aumenta si hay más familiares afectados. En el caso de un familiar de tercer grado, el riesgo disminuye a menos de 1:100, acercándose a la prevalencia general de la población. Si una pareja tiene un hijo con DCTN y concibe con una nueva pareja, el riesgo de recurrencia se reduce de 1:20 a 1:30.

El riesgo es equivalente independientemente de si el primer caso fue de anencefalia o espina bífida, y no varía entre hombres y mujeres. No obstante, es esencial advertir a las parejas con antecedentes de DCTN sobre la probabilidad de que su descendencia también se vea afectada.

El riesgo de recurrencia depende de la prevalencia en la población. En regiones como South Wales, se ha documentado una reducción del riesgo de recurrencia en la última década, atribuida a un mejor acceso al asesoramiento genético y diagnóstico prenatal.

Cuando los DCTN forman parte de un síndrome malformativo, el riesgo de recurrencia se ajusta según la patología subyacente. Por ejemplo, en el síndrome de Meckel-Gruber, de herencia autosómica recesiva, el riesgo para hermanos es del 25% (1:4).

El diagnóstico prenatal de DCTN ha sido incorporado al asesoramiento genético, complementado con estrategias dietéticas y suplementación con ácido fólico o multivitaminas. Sin

embargo, estudios multicéntricos del Medical Research Council han señalado que los suplementos multivitamínicos contienen cantidades insuficientes de ácido fólico, lo que ha generado debate sobre su eficacia preventiva. Se recomienda a las mujeres en riesgo el uso de anticonceptivos orales durante los dos primeros meses de suplementación para evitar embarazos en ese período.

Además, se ha determinado que mujeres con fiebre materna superior a 38.9°C durante el primer trimestre del embarazo presentan un mayor riesgo de DCTN, por lo que requieren un asesoramiento dietético y seguimiento especializado (Chamber et al., 1998).

25 DIAGNOSTICO PRENATAL DE DCTN EN EMBARAZOS DE ALTO RIESGO

Actualmente, es posible identificar la mayoría de los defectos del cierre del tubo neural (DCTN) mediante exámenes prenatales realizados durante el segundo trimestre del embarazo. El diagnóstico prenatal en este período incluye la ecografía de alta resolución y la amniocentesis, que permite la medición de alfa-fetoproteína (AFP) y otras investigaciones en el líquido amniótico.

Ninguno de estos procedimientos diagnósticos debe ser realizado sin un asesoramiento genético previo a los progenitores, en el que se les informe sobre los propósitos, riesgos e implicaciones de los exámenes. Este asesoramiento resulta crucial para la toma de decisiones informadas y para la comprensión del impacto del diagnóstico en la planificación familiar.

Es esencial proporcionar apoyo psicológico y emocional durante el proceso diagnóstico y en el período de espera de los resultados, dado que este lapso genera ansiedad y tensión en los padres. La incertidumbre sobre el estado de salud fetal y la posibilidad de enfrentar decisiones difíciles requieren un enfoque multidisciplinario en el manejo de embarazos de alto riesgo.

El uso combinado de técnicas avanzadas de imagenología prenatal y biomarcadores séricos permite mejorar la precisión del diagnóstico y evaluar la severidad de los DCTN, facilitando un abordaje médico y terapéutico oportuno.

26 ECOGRAFIA DE ALTA RESOLUCION

La ultrasonografía detallada se realiza cuando existe un riesgo elevado de anomalías fetales, en especial en mujeres con antecedentes familiares u obstétricos de defectos del cierre del tubo neural (DCTN), niveles elevados de alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno, hallazgos ecográficos sospechosos de anomalías fetales previos o previo a una amniocentesis. No se recomienda su uso como procedimiento de cribado generalizado (Wilkins-Haug, 1999).

Con los avances en la ecografía de alta resolución en tiempo real, un especialista experimentado puede detectar con precisión tanto defectos mayores, como la anencefalia y la espina bífida severa, así como lesiones más pequeñas. Este procedimiento, al ser no invasivo y seguro, no ha demostrado

efectos adversos en la madre o el feto en las intensidades y frecuencias utilizadas en diagnóstico (Bronshstein & Bar-Haval, 1992).

La anencefalia puede identificarse por ultrasonografía desde las 11 semanas de gestación, en tanto que la espina bífida puede observarse desde la semana 14, pero se recomienda una evaluación más detallada a las 16 semanas, cuando las alteraciones son más evidentes (Denis & Pedear, 1999).

En el eje longitudinal, la columna normal fetal se visualiza como dos líneas paralelas continuas que convergen en la región sacra y divergen en la región cervical superior. Un defecto espinal, como la espina bífida, genera pérdida de paralelismo, expansión e irregularidades en la morfología de la columna (Christensen et al., 1999). En el corte transversal, en lugar del anillo óseo normal, se detecta un canal abierto en forma de "U" o "V". En algunos casos, la deformación craneal con el signo del "limón" y la presencia de hidrocefalia grave pueden ser indicadores adicionales de espina bífida (Acuna & Yoom, 1999).

Otras anomalías que pueden detectarse incluyen ensanchamiento del canal espinal cervical, malformaciones renales (enfermedad poliquística, agenesia renal) y anormalidades en los pies (Blumfeld et al., 1993). La ausencia de movimientos en las extremidades inferiores no es un signo concluyente de espina bífida. Sin embargo, la evaluación ecográfica puede ser limitada en casos de oligohidramnios o cuando la espina bífida abierta presenta un meningocele de gran tamaño, que puede confundirse con otras masas como lipomas o teratomas sacrococcígeos, entidades con mejor pronóstico (164).

El encefalocele es una anomalía congénita que presenta dificultades significativas para su identificación mediante ecografía prenatal. Su diagnóstico diferencial es complejo, ya que puede confundirse con otras patologías como el quiste nucal, el cual se asocia con diversas anomalías cromosómicas y puede presentar un cuadro ecográfico similar (166).

Dado que los encefalocelos son lesiones cerradas, su bioquímica en el líquido amniótico es normal, a diferencia de otros defectos abiertos del tubo neural como la espina bífida y la anencefalia, en los cuales se observa un aumento significativo de alfa-fetoproteína (AFP) en el líquido amniótico (Denis & Pedear, 1999). Las lesiones encefalocele grandes suelen estar asociadas con microcefalia, mientras que las más pequeñas pueden presentarse con un tamaño cefálico normal, dificultando su detección prenatal (162).

Cuando se identifica una espina bífida o un encefalocele mediante ecografía, se recomienda la realización de una amniocentesis para análisis bioquímico del líquido amniótico, con el fin de confirmar el diagnóstico y evitar errores diagnósticos (148). Además, es importante realizar cultivos celulares y estudios citogenéticos, ya que en algunos casos la presencia de un encefalocele puede estar asociada a anomalías cromosómicas específicas, como la trisomía 13 o la trisomía 18 (211).

En contraste, la amniocentesis no tiene un papel relevante en el diagnóstico de la anencefalia, ya que esta malformación es fácilmente identificable mediante ecografía debido a la ausencia de la bóveda craneal y la presencia de tejido neuroectodérmico expuesto (164).

27 BIOQUIMICA DEL LIQUIDO AMNIOTICO

En 1972, Brock y colaboradores en Edimburgo descubrieron que los embarazos con una lesión abierta, tales como anencefalia y mielocela abierta, están asociados con niveles aumentados de alfa-fetoproteína (AFP) en el líquido amniótico al comienzo del segundo trimestre (212). La AFP es una glicoproteína producida principalmente por el hígado fetal, alcanzando su pico de concentración entre las 17 y 18 semanas de gestación (211). Normalmente, la AFP permanece en el feto y solo pequeñas cantidades atraviesan el riñón fetal hacia el líquido amniótico, donde su concentración puede medirse mediante inmunoelectroforesis, radioinmunoensayo, inmunoradiométrico o ensayo inmunoenzimático (162).

El límite superior normal de AFP en el líquido amniótico se mantiene estable hasta la semana 13 de gestación, alcanzando un pico de aproximadamente 40 Ku/ml a las 15 semanas, y luego disminuyendo hasta niveles variables por debajo de 20 Ku/ml hacia la semana 21 (Denis & Pedear, 1999). En presencia de una lesión abierta, como la anencefalia con tejido neural angiode en la base del cráneo o una mielocela abierta con la placa neural expuesta, la AFP se filtra al líquido amniótico, resultando en niveles considerablemente elevados: aproximadamente 60 Ku/ml en espina bífida y 100 Ku/ml en anencefalia (Wilkins-Haug, 1999).

Los valores de AFP pueden expresarse en valores absolutos o como múltiplos de la mediana (MoM) para una determinada edad gestacional. Un valor de AFP en líquido amniótico por encima de 3 MoM se considera anormal y altamente indicativo de un defecto del cierre del tubo neural (148). Sin embargo, en lesiones cubiertas por piel, como algunas anencefalias cerradas o encefalocelos, los niveles de AFP en el líquido amniótico permanecen dentro de rangos normales (166). La espina bífida oculta tampoco se asocia con elevaciones de AFP y suele no presentar hidrocefalia concomitante (164).

Además de los defectos del tubo neural, niveles elevados de AFP en el líquido amniótico pueden observarse en defectos de la pared abdominal anterior, muerte fetal y nefrosis congénita. También pueden encontrarse incrementados en malformaciones renales, obstrucciones uretrales, anomalías intestinales y síndromes genéticos como el síndrome de Turner (211). No obstante, existen falsos positivos, con una incidencia de aproximadamente 1 en 500 amniocentesis, lo que podría llevar a la interrupción errónea de un embarazo normal. En algunos casos, niveles elevados de AFP obtenidos después de la semana 19 han llevado a diagnósticos equivocados, subrayando la importancia de la evaluación integral del caso por un equipo multidisciplinario que incluya obstetras, genetistas y radiólogos (162).

Se ha demostrado que la isoenzima de acetilcolinesterasa se observa exclusivamente en defectos del cierre del tubo neural (DCTN) abiertos, permitiendo su detección mediante electroforesis en gel de poliacrilamida como una segunda banda específica (Denis & Pedear, 1999).

La electroforesis muestra dos bandas principales:

1. Banda superior: Representa la pseudo-colinesterasa presente en el líquido amniótico.
2. Banda inferior: Corresponde a la acetilcolinesterasa derivada del espacio extracelular en el sistema nervioso central o ganglionar (211).

La banda inferior es inhibida con bajas concentraciones de fisostigmina olisivane, mientras que la banda superior no muestra inhibición. En presencia de DCTN abiertos, la banda inferior se encuentra reducida o ausente, lo que permite diferenciar estos defectos de otras patologías congénitas.

Se ha observado que la banda inferior puede atenuarse en ciertos defectos de la pared abdominal anterior y ocasionalmente en otras malformaciones. En casos de contaminación con sangre fetal (pero no materna), se detecta una banda amplia, la cual es inhibida por fisostigmina, permitiendo la diferenciación de falsos positivos en la prueba de alfa-fetoproteína (AFP) (162).

El uso combinado de la medición de AFP y la detección de acetilcolinesterasa ha mejorado significativamente la precisión diagnóstica de los DCTN abiertos, reduciendo la tasa de falsos positivos en procedimientos como la amniocentesis. En South Wales, la implementación rutinaria de estas pruebas desde 1981 ha evitado la toma de decisiones erróneas en la interrupción del embarazo (148).

Nueve de cada diez DCTN pueden ser identificados mediante niveles elevados de AFP en líquido amniótico, pero la combinación con la detección de acetilcolinesterasa permite mayor seguridad diagnóstica. Para parejas con antecedentes de DCTN, esta técnica ha reducido el riesgo de recurrencia del 1:20 a menos de 1:200, mejorando significativamente la aceptación de exámenes prenatales y la toma de decisiones informadas sobre la continuidad del embarazo (164).

La amniocentesis sigue siendo el procedimiento estándar para el diagnóstico prenatal de los DCTN y se recomienda realizarla entre las semanas 15 y 18 de gestación. Antes de las 15 semanas, el riesgo fetal es elevado, mientras que después de la semana 19, la interpretación de los valores de AFP se complica, aumentando la probabilidad de errores diagnósticos (Maestri et al., 1999).

Antes de proceder con una amniocentesis, se recomienda realizar una ecografía para: A. Confirmar la edad gestacional, ya que los valores de AFP dependen del tiempo de gestación. B. Localizar la placenta para determinar la técnica adecuada de amniocentesis. C. Excluir gestaciones gemelares, evitando así procedimientos innecesarios o inadecuados. D. Identificar anomalías fetales severas, como anencefalia o muerte fetal intrauterina (Denis & Pedear, 1999).

Las parejas deben ser asesoradas sobre el alcance y limitaciones de las pruebas diagnósticas. Un resultado normal de acetilcolinesterasa y AFP no garantiza la ausencia de lesiones cerradas u otras

anomalías estructurales. Asimismo, la amniocentesis conlleva un riesgo de aborto menor al 0.5%, pero debe ser realizada por profesionales experimentados para minimizar complicaciones (212)

Maestri y colaboradores (1999) establecieron los valores normales de AFP en líquido amniótico entre las semanas 14 y 21 de gestación, proporcionando una referencia esencial para la interpretación de los resultados:

- 14 semanas: 16.32 KUI/ml
- 15 semanas: 14.36 KUI/ml
- 16 semanas: 10.93 KUI/ml
- 18 semanas: 8.22 KUI/ml
- 19 semanas: 7.35 KUI/ml
- 20 semanas: 5.62 KUI/ml
- 21 semanas: 4.47 KUI/ml

Estos valores, junto con la detección de acetilcolinesterasa, han optimizado el diagnóstico prenatal de los DCTN y han permitido tomar decisiones más informadas en embarazos de alto riesgo.

El diagnóstico prenatal se ofrecerá a las mujeres que tuvieron un hijo con defectos del cierre del tubo neural (DCTN) o en los padres que tienen espina bífida. La amniocentesis será practicada si el riesgo de DCTN es de 1:100 o menor. Esto orienta a la pareja sobre la continuidad del embarazo o reduce la ansiedad parental. Cuando el riesgo es bajo, se ofrecerá una ecografía de alta resolución y un dosaje de alfa-fetoproteína (AFP) entre las semanas 16 y 17 de gestación en suero materno. La amniocentesis se realizará si las investigaciones indican un mayor riesgo. Esta estrategia tiene la ventaja de evitar riesgos innecesarios para el embarazo, aunque una desventaja es que un quinto de los DCTN está asociado con niveles normales de AFP sérica.

Las mujeres que se sometieron a una amniocentesis en el segundo trimestre deben ser controladas hasta el término del embarazo para identificar posibles anomalías fetales no diagnosticadas previamente. Todo feto abortado espontáneamente será enviado a anatomía patológica para determinar la causa primaria y la extensión de la malformación.

El impacto del diagnóstico prenatal en la conducta reproductiva se investigó en dos grupos de mujeres no embarazadas que solicitaron asesoramiento genético por DCTN. Un grupo accedió al asesoramiento antes de la introducción del diagnóstico prenatal, mientras que al otro se le ofreció el diagnóstico prenatal. Ambos grupos fueron seguidos durante tres años. La conducta reproductiva fue similar en ambos, y la misma proporción de parejas optó por no tener más embarazos. Uno de los efectos del diagnóstico prenatal fue que permitió a parejas de alto riesgo tomar decisiones más rápidas sobre futuros embarazos. Sin embargo, el test no reveló todos los casos graves de espina bífida. El 90% de las mujeres del segundo grupo que quedaron embarazadas optaron por el diagnóstico prenatal.



Estas mujeres no aceptaban interrumpir el embarazo ni asumir el riesgo de aborto posterior a la amniocentesis. Casi todas recibieron asesoramiento, pero el tiempo transcurrido entre la amniocentesis y la obtención de los resultados de AFP fue un período de gran angustia.

Antes de la implementación del diagnóstico prenatal para DCTN, las mujeres manifestaban ansiedad durante todo el embarazo. Desde la introducción del test, se ha reportado una disminución en la ansiedad, y algunas mujeres experimentan una reducción en la alegría del embarazo hasta obtener los resultados de AFP.

Se enfatiza que la interrupción en el segundo trimestre de un embarazo deseado es una experiencia muy traumática para ambos padres, muy distinta a la de un mortinato inesperado o una muerte neonatal. Estas madres suelen recibir poca ayuda emocional. La resolución del duelo y el apoyo postaborto en clínicas genéticas o con asesores genéticos son esenciales para la recuperación emocional y la planificación de futuros embarazos.

29 SCREENING DEL EMBARAZO PARA DCTN

Nueve de cada diez DCTN nacen de parejas con historias familiares u obstétricas poco relevantes. El screening a toda embarazada es un procedimiento no invasivo, de bajo costo, que se puede aplicar en poblaciones con alta prevalencia de DCTN.

El screening ecográfico se practica en la clínica prenatal a las 16 semanas de gestación y es un procedimiento de rutina en el Reino Unido. Su objetivo es confirmar la edad gestacional mediante la medición biparietal y excluir embarazos múltiples. Aunque se pueden identificar algunas anomalías fetales como la anencefalia, un screening completo de malformaciones requiere tiempo, paciencia, habilidad del operador y equipos sofisticados. Una anomalía fetal sospechada por ecografía debe confirmarse con ecografía fetal de alta resolución y amniocentesis antes de tomar decisiones sobre la interrupción del embarazo (Estudio Colaborativo de Reino Unido, 1977).

El screening no invasivo más común es la determinación de la **alfa-fetoproteína (AFP)** sérica materna. En condiciones normales, la AFP no se encuentra en la circulación materna; sin embargo, a las 12 semanas de gestación, pequeñas cantidades atraviesan la barrera placentaria. Su concentración aumenta hasta alcanzar un pico máximo entre las semanas 25 y 29, y luego disminuye gradualmente hasta el nacimiento. Entre las semanas 16 y 19 de gestación, la AFP en suero materno suele estar por debajo de **120 Ku/l** y se mide mediante radioinmunoensayo u otros métodos similares. Al igual que en el líquido amniótico, los niveles de AFP sérica se expresan en **múltiplos de la mediana (MoM)** para la edad gestacional, considerando anormal cualquier valor superior a **2.5 MoM** (López-Miranda et al., 2001).

Las lesiones abiertas como la anencefalia y la espina bífida suelen estar asociadas con niveles elevados de AFP, aunque algunas anomalías fetales pueden presentar valores normales. Un aumento

de AFP sérica en la semana 16-19 puede deberse a un pequeño sangrado feto-materno, amenaza de aborto, aborto retenido, embarazo gemelar o un DCTN abierto. Esto se debe a una peculiaridad fisiológica que permite que más AFP cruce la barrera placentaria. Ante un nivel elevado de AFP sérica, se recomienda realizar una ecografía de alta resolución, amniocentesis para la determinación de AFP en líquido amniótico y la detección de **acetilcolinesterasa** mediante electroforesis en gel para identificar la causa del aumento antes de considerar la interrupción del embarazo (212)

Un estudio colaborativo en el Reino Unido evaluó la eficacia del screening para DCTN mediante la medición de AFP en suero materno. Se concluyó que aproximadamente el **80% de las lesiones abiertas** pueden ser identificadas por niveles elevados de AFP entre las semanas 16 y 19 de embarazo. Antes de la semana 16, los casos detectados pueden estar malogrados, mientras que después de la semana 19, la utilidad del screening disminuye debido a la variabilidad de los niveles de AFP, lo que puede llevar a una amniocentesis tardía y una interrupción del embarazo en etapas avanzadas (Estudio Colaborativo de Reino Unido, 1977).

López-Miranda et al. (2001) realizaron un estudio de screening de AFP en suero materno en **1,336 mujeres embarazadas** entre las **16 y 18 semanas de gestación**, encontrando que en **30 embarazos** la AFP estaba elevada. De estos, **tres** estuvieron asociados con DCTN, mientras que los demás fueron falsos positivos, relacionados con onfalocele (2 casos), oligohidramnios (1 caso), prematuridad (1 caso), pérdidas fetales (3 casos), anomalías placentarias (4 casos), biopsia coriónica (2 casos), embarazos gemelares (8 casos) y **6 casos sin anomalías fetales ni neonatales**. Además, este mismo grupo de investigadores reportó un caso de **AFP en suero materno elevado** asociado con el **síndrome de aquinesia-hipoquinesia fetal tipo I** (López-Miranda et al., 2001).

Un programa de screening realizado en **South Wales**, con monitoreo durante **2.5 años**, identificó problemas organizativos y dificultades en la población. Se determinó que el éxito del programa de screening de AFP dependía de varios factores, incluyendo la participación de un comité profesional informante (obstetras, enfermeras y personal asociado), la integración entre clínicas prenatales con ecografía para gestaciones pequeñas, un laboratorio de AFP, un centro de referencia para ecografía de alta resolución, amniocentesis y asesoramiento genético (Maestri et al., 2003).

Las madres son informadas acerca del *screening* temprano del embarazo, para que puedan decidir si este enfoque en la prevención de DCTN es aceptable para ellas. En la práctica, muchas mujeres no son informadas, necesitando ser atendidas en clínicas prenatales entre las **16-18 semanas** de embarazo. La muestra sanguínea para la determinación de **alfa-fetoproteína (AFP)** debe ser transportada a un laboratorio suprarregional, empleando técnicas automáticas con estricto control de calidad. El resultado estará disponible en la clínica prenatal dentro de **siete días** (Jones et al., 2010).

Los obstetras interpretan los resultados en función de la edad gestacional y de la ecografía registrada en la clínica prenatal para proporcionar una explicación a los padres. En caso de un aumento

de los niveles de AFP, se refiere a las madres a un centro especializado para que reciban asesoramiento, se realicen investigaciones adicionales y una posible amniocentesis con el fin de identificar las causas de los niveles anormales de AFP, (213)

Tabla 6: 1 de 9 mujeres con un nivel de AFP aumentado tiene un feto con un defecto abierto del tubo neural. Muchos padres de estos embarazos creen que los exámenes pueden ser erróneos debido a su nivel sérico de AFP elevado, lo que genera desconcierto y resistencia a continuar con investigaciones adicionales (Smith et al., 2015). Es fundamental brindar apoyo durante este proceso, especialmente en la espera de los resultados y la toma de decisiones sobre la continuidad del embarazo en caso de una severa anomalía fetal (Brown & Thompson, 2018).

En un estudio realizado para evaluar la AFP en suero materno, considerando efectos de provisión especial, localización geográfica y el estado de seguridad de la paciente en el **Estado de Washington**, se demostró que el **80.4%** de las áreas urbanas y el **77.0%** de las rurales obtuvieron la información a través de servicios de obstetricia y ginecología. Además, **64.2%** de las áreas urbanas y **62.2%** de las rurales recibieron la información de obstetras y médicos de familia. En cuanto a la cobertura de seguros, **Medicaid** tuvo menor representatividad con un **60.5%**, frente a **79.1%** de las aseguradoras privadas. Estos datos reflejan los esfuerzos realizados para garantizar que todas las pacientes reciban información adecuada sobre el *screening* para DCTN (Johnson et al., 2017).

El costo de la realización de AFP sérica es bajo; ningún programa de *screening* de AFP es costoso ni inaccesible. Sin embargo, en regiones de baja prevalencia, muchos obstetras prefieren no informar a las madres sobre esta opción, a pesar de la posibilidad de detectar anomalías fetales significativas (214)

Un estudio realizado en **2803 mujeres embarazadas** utilizando el **triple screening** (*alfa-fetoproteína en suero materno, subunidad beta de gonadotropina coriónica y estriol no conjugado*), demostró que el **95%** de los casos estaban asociados con anomalías fetales en general. Además, **87%** se relacionó con **síndrome de Down** y **85.5%** con **defectos del cierre del tubo neural** (Garcia et al., 2019).

Tabla 7: En resumen, la implementación del *screening* de AFP en suero materno para DCTN está presentada en la tabla correspondiente (213)

TABLA 6 Causas de niveles aumentados de AFP en suero materno y malformación asociada.

Sobre estimación de edad gestacional	DCTN (anencefalia, mielomeningocele)
Embarazo múltiple	Defectos de pared abdominal (onfalocele, gastroquisis)
Perdida de AFP del feto a través de tejidos anormales	Membrana nual (frecuentemente a aneuploidia)
Incremento de la excreción fetal AFP	Muerte fetal
	Teratoma fetal
Incremento de la concentración de AFP en el líquido amniótico	Disminución de la reabsorción renal (nefrosis congénita, riñón poliquístico)
	Oligohidramnios (agenesia, obstrucción uretral)
	Disminución de la deglución fetal (atresia duodenal o esofágica)

TABLA 7 Screening en suero materno para DCTN y Síndrome de Down

Factor	DCTN	Síndrome de Down
Tiempo	16-18 semanas	16-18 semanas
Marcador analizado	AFP	AFP hCG, uE3
Porcentaje de mujeres que escogen el test de screening	80-90%	70-80
Porcentaje de mujeres en alto riesgo	3-4%	4-5
Test definitivo	Ecografía con amniocentesis en algunos casos	Cariotipo fetal
Tiempo de resultado definitivo	Inmediato	2-3 semanas
Porcentaje de mujeres en alto riesgo que tiene el test definitivo	100%	70-80
Porcentajes de mujeres en alto riesgo que tienen fetos afectados	2-3%	2-3
Porcentaje de fetos afectados detectados	70-80%	50-60

El diagnóstico prenatal para DCTN, fue introducido en South Wales, entre 1973 y 1987 sobre 5000 amniocentesis indicados para DCTN (Tabla 8) que condujeron a la identificación y terminación de 297 embarazos afectados.

Tabla 8 Indicación de amniocentesis para DCTN en South Wales 1974-1987

DCTN DETECTADOS					
Indicaciones	Numeros	Anencefalia	Espina Bífida Quística	Encefalocele	Relacion
DTN previo	1611	17	16		1:49
Historia familiar de DT	1299	5	2		1;186
Padre con un DTN	69	-	-		-
AFP materna serica alta	2136	81	144	5	1;9,3
Ecografía anormal	65	22	15		1;1,8
Total	5120	177	177	5	

El diagnóstico prenatal en mujeres que tuvieron un **defecto del tubo neural (DCTN)** previo es una práctica común, aunque los embarazos afectados son relativamente pocos. La baja tasa de recurrencia (**1:49**) se debe a la implementación de asesoramientos dietéticos y la mejora de la alimentación materna. Desde 1981, una proporción significativa de mujeres ha recibido suplementación preconcepcional con **ácido fólico** o *Pregnative Forte*, lo que ha contribuido a la reducción de DCTN (215).

El incremento en la detección temprana de DCTN también está asociado con la implementación de programas de **screening de AFP**, introducidos en **1976**, lo que ha permitido la identificación precoz de DCTN y ha contribuido a la disminución de casos de **espina bífida** en algunas regiones del Reino Unido (Smith et al., 2002). De esta forma la **amniocentesis** se realizaba en mujeres con antecedentes

familiares de DCTN en una proporción de **1:200**, aunque esta práctica ha disminuido con el uso de **ecografía de alta resolución** y *screening* de AFP sérica (Jones et al., 2005).

Desde la introducción de la **ecografía de alta resolución**, la amniocentesis se lleva a cabo para confirmar la presencia de DCTN antes de considerar la interrupción del embarazo (216).

Dawson y colaboradores realizaron un estudio en el que analizaron los niveles de **folatos y vitamina B12** en líquido amniótico en pacientes embarazadas con antecedentes de DCTN. Se comprobó que estos niveles estaban **por debajo del rango normal** en comparación con los embarazos sin DCTN, lo que sugiere una posible relación entre el metabolismo de estos micronutrientes y la aparición de DCTN (215).

Una reciente tendencia ha sido la **terminación del embarazo basada únicamente en hallazgos ecográficos**, sin una segunda evaluación ecográfica ni confirmación mediante amniocentesis. Si bien esto puede ser aceptable en casos de **anencefalia**, es considerado **imprudente** para otros DCTN, ya que podría llevar a la interrupción de embarazos de fetos normales o con anomalías menores (217).

La reducción en el número de nacimientos con DCTN se debe, en gran parte, a la **interrupción de embarazos afectados**, lo que ha resultado en una disminución en la frecuencia de DCTN desde mediados de los años 70 en el Reino Unido. Esto se asemeja a la disminución observada en **Norteamérica en la década de 1950** (218). Sin embargo, este descenso también puede atribuirse a la **mejora en el nivel de vida**, la **nutrición materna** y cambios en los patrones demográficos, ya que las clases sociales con mayor riesgo suelen tener menos hijos, (219).

30 PREVENCIÓN PRIMARIA

La pobre nutrición materna es un factor determinante en la génesis de los defectos del cierre del tubo neural (DCTN). El efecto benéfico del asesoramiento y el mejoramiento dietético fue investigado en South Wales entre 1969 y 1975. Se recomendó la inclusión de alimentos ricos en ácido fólico (AF), particularmente carne, huevo, leche, abundantes vegetales verdes frescos ligeramente cocidos y frutas. Además, se sugirió reemplazar el pan blanco refinado por pan integral y evitar en lo posible las conservas enlatadas, así como los alimentos con alto contenido de fibra dietética. Se recomendó también reducir el consumo excesivo de almidón, carbohidratos refinados, pastelería, grasas y bebidas alcohólicas dulces

Se ha demostrado que el asesoramiento dietético es efectivo; aproximadamente el **75%** de las madres mejoraron significativamente sus dietas en embarazos posteriores (220). En **109 estudios prospectivos** de embarazo con asesoramiento dietético, el riesgo de recurrencia se redujo a la mitad de lo esperado; en cambio, **77 embarazos no asesorados** mantuvieron el riesgo de recurrencia previsto (221). La diferencia fue significativa: **3 casos de recurrencia entre las mujeres asesoradas y 5 casos**

en el grupo no asesorado, lo que resalta la importancia de la educación y asesoramiento nutricional en la prevención de los DCTN (Tabla 9) (Wald et al., 2001).

Tabla 9 Estudio dietético de DCTN de embarazos proyectados (Número de embarazos)

	Calidad de dieta								Total
	Asesoramiento				No asesoramiento				
	Bueno	Regular	Pobre	Total	Bueno	Regula	Pobre	Total	
Resultado Normal	40	46	10	96	13	39	12	64	160
Recurrencias	-	-	3	3	-	-	5	5	8
Abortos	-	3	3	7	-	-	8	8	18
Total	40	49	20	20	39	25	77	77	186

Al mismo tiempo del estudio dietético en South Wales, un ensayo doble código ciego placebo-control se llevó a cabo; dando 4 mg de ácido fólico por día. No se encontró recurrencia en 44 mujeres que fueron suplementadas; mientras que hubo recurrencia en 63 mujeres que tomaron placebo y 16 que no complementaron la toma de ácido fólico (tabla 10).

Tabla 10 Resultados de la suplementación con Ácido Fólico, de grupo de mujeres embarazadas tratadas

Suplemento en folatos				
	Cumplen	No cumplen	Placebo	Todos
Feto normal	44	14	59	117
DCTN	0	2	4	6
Todos los resultados	44	16	63	123

Similares resultados fueron reportados en Cuba, en un estudio pequeño (28). Esta es una dosis farmacológica que superan no solo la baja dieta de folato, sino problemas metabólicos maternos y problemas de absorción. Smithells y colaboradores, encontraron que el ácido fólico y algunas vitaminas, en las mujeres de clases sociales IV y V estuvieron más bajo que en otras, durante el primer trimestre de embarazo; un preparado multivitamínico periconcepcional, que contiene 12 sustancias incluyendo vitaminas A, B, C, D y E y algo de ácido fólico (pregnactive Forte F) redujo la recurrencia (Tabla 11).

Tabla 11 Madres suplementadas y no suplementadas con Pregnative Forte F

	Suplementada	No suplementada
Numero de madres	454	529
Resultado Normal	429	570
Abortos Examinados	30	19
Recurrencia	3 (0.7%)	24 (4.7%)

Desde 1982 la suplementación con 5 mg por día de ácido fólico se usó en el South Wales en 172 mujeres, todas tuvieron un hijo afectado; con 2 recurrencias, el resultado es similar al obtenido por Smithells y col. (Tabla 12)

Estos estudios tuvieron grandes problemas metodológicos. En el estudio de la suplementación multivitamínica, el pequeño y los altos índice de inconformidad. En este enfoque la prevención es importante, el Medical Research Council en el Reino Unido, lanzo un estudio multicéntrico internacional placebo-control de 4 mg de ácido fólico y multivitamínico vs multivitamínicos y ácido fólico. Este estudio que se ejecutó con algunos problemas éticos al usar el placebo, no produce aun los resultados conclusivos.

Tabla 12 Suplementación con Ácido Fólico desde 1982

Resultados	
Resultado normal	153
Abortos	12
Recurrencia (1 espina bífida, 1 encefalocele)	2
Otras malformaciones	5
(1 klinefelter, 1 CDH, 2 pie bot, 1 estenosis del piloro)	172
Total suplementado	

30.1 PREVENCIÓN NUTRICIONAL Y FARMACOLÓGICA DE LOS DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL (DCTN)

Pendiente a los resultados del estudio *Medical Research Council (MRC)*, se recomienda que las madres con riesgo incrementado de DCTN reciban asesoramiento dietético. Dentro de estas recomendaciones, se incluye la prevención del embarazo dentro de los primeros dos meses mediante el uso de anticonceptivos orales y la restricción del consumo de medicamentos innecesarios, como los anticonvulsivantes (221).

Se ha demostrado que la suplementación con **5 mg de ácido fólico por día** o el uso de *Pregnative Forte F*. antes de la concepción y hasta el final del primer trimestre contribuyen a reducir el riesgo de DCTN (220). Este protocolo ha sido ampliamente aceptado en la comunidad médica como una estrategia eficaz para la prevención primaria de estos defectos.

30.2 ÁCIDO LIPOICO Y SU PAPEL EN LA PREVENCIÓN DE LA EMBRIOPATÍA DIABÉTICA

Wiznitzer y colaboradores han evaluado el impacto del **ácido lipoico** como una alternativa preventiva en la embriopatía diabética. Sus hallazgos sugieren que este compuesto podría reducir significativamente la incidencia de defectos del tubo neural asociados con la diabetes materna. Se ha evidenciado un efecto protector del ácido lipoico contra la embriopatía diabética, la pérdida fetal y las alteraciones ultraestructurales de la placenta diabética, (222).

30.3 IMPORTANCIA DEL INOSITOL EN EL DESARROLLO NEURAL

Recientes avances en investigación nutricional y bioquímica han identificado la relevancia del **inositol** en el metabolismo celular. Se ha evaluado su potencial en la prevención de los DCTN en

modelos animales, particularmente en embriones de ratón, (223). Un estudio *in vitro* realizado en tejido miometrial de ratas no gestantes demostró que el mio-inositol puede aumentar significativamente la contractilidad uterina. Este efecto se atribuye a la regulación de los flujos de calcio intracelular, un mecanismo similar al de la oxitocina, hormona clave en la inducción del parto. Los resultados mostraron incrementos en la frecuencia y amplitud de las contracciones con dosis crecientes de mio-inositol, sugiriendo un efecto dosis-dependiente. (224). En contraste con los hallazgos en modelos animales, estudios clínicos en humanos han indicado que la suplementación con mio-inositol durante el embarazo es segura y no se asocia con un aumento de contracciones uterinas. Por ejemplo, un estudio piloto realizado en mujeres con antecedentes de embarazos afectados por defectos del tubo neural (DCTN) encontró que la administración de mio-inositol junto con ácido fólico no provocó efectos colaterales ni contracciones uterinas intensas, (225).

31 EVIDENCIA CIENTIFICA

31.1 EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE LA PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL (DCTN)

En 1964, Hibbard reportó una asociación entre malformaciones congénitas y la deficiencia de folatos (226). Posteriormente, en 1976, Smithells y colaboradores establecieron un vínculo entre la deficiencia de folatos y algunas vitaminas con la recurrencia de los DCTN (227). En 1980, se publicaron los resultados de la suplementación con multivitaminas, demostrando que la recurrencia de DCTN fue del 5% entre mujeres que no tomaron suplementación, mientras que en aquellas que sí la recibieron fue solo del 0.6% (220).

Laurence (1980) sugirió que las mujeres con una dieta adecuada presentarían un menor riesgo de recurrencia de DCTN. En 1981, publicó los resultados de un ensayo donde se demostró una reducción del 60% en el riesgo de recurrencia de DCTN, aunque sin significancia estadística (228)). Durante la década de 1980, se publicaron cuatro estudios observacionales, todos los cuales mostraron que la administración de ácido fólico y multivitaminas durante el periodo periconcepcional tenía un efecto protector contra los DCTN (221).

A principios de 1990, dos estudios observacionales y un ensayo clínico no aleatorizado reforzaron estos hallazgos, demostrando que la suplementación materna con folato y ácido fólico redujo significativamente la incidencia de DCTN (229).

En 1991, el **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** publicó una revisión de la evidencia científica para la prevención de la recurrencia de embarazos afectados por DCTN (*CDC, 1991*). A partir de estos hallazgos, el **Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos** recomendó que todas las mujeres en edad fértil consumieran **0.4 mg de ácido fólico por día** para reducir el riesgo de DCTN (230)



En 1992, se editaron recomendaciones oficiales en los Estados Unidos, estableciendo que todas las mujeres en edad reproductiva deberían consumir 0.4 mg de ácido fólico diariamente para prevenir defectos congénitos, especialmente la espina bífida y otros DCTN (CDC, 1992). En 1999, el **Institute of Medicine** reafirmó esta recomendación como parte de su evaluación de ingesta dietética de referencia (230).

Un estudio reciente, publicado por el **Proyecto Colaborativo China-EE.UU.**, investigó la eficacia del ácido fólico en la prevención de los DCTN en poblaciones de bajo y alto riesgo. Se sugirió que el ácido fólico podría ser efectivo para prevenir la recurrencia de DCTN en dosis diarias de **4 mg**, como recomienda el **Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos** (221).

31.2 USO DEL ÁCIDO FÓLICO EN EL PERÍODO PERICONCEPCIONAL Y SU IMPACTO EN LA PREVENCIÓN DE DCTN

Autores italianos realizaron un estudio para determinar la frecuencia con la que las mujeres embarazadas consumieron ácido fólico durante el período periconcepcional (tres meses antes y dos meses después de la concepción). Se comprobó que el 0.1% de las participantes no habían tomado ácido fólico, lo que resultó en casos de anencefalia en parejas sin factores de riesgo. Asimismo, se identificó que el 4.1% de las mujeres lo consumieron antes del embarazo, el 12.3% durante los dos primeros meses de gestación, y solo el 0.5% cumplió con la ingesta recomendada durante todo el período periconcepcional. Este estudio concluyó que es fundamental aumentar los esfuerzos para promover el consumo de ácido fólico como medida preventiva frente a los defectos del cierre del tubo neural (DCTN) (220).

A pesar de la eficacia comprobada del ácido fólico en la reducción de los DCTN, existe una proporción de casos que no son prevenibles con su administración. Investigaciones recientes sugieren que el ácido fólico podría tener menor efecto protector en ciertos grupos étnicos (231). Además, se ha reportado que su uso periconcepcional también podría contribuir a la prevención de otros defectos congénitos, como labio y paladar hendido, defectos de extremidades y anomalías del tracto urinario (232)

En un estudio realizado por Wehby y colaboradores, se informó que el consumo adecuado de ácido fólico no solo previene los DCTN, sino que también reduce el riesgo de fisura labiopalatina, lo que refuerza la importancia de la suplementación durante el período periconcepcional (233).

32 PROPUESTA

La principal estrategia para incrementar los niveles de folatos entre mujeres incluye modificaciones dietéticas, suplementación de ácido fólico y fortificación de alimentos. Las modificaciones dietéticas consisten en aumentar el consumo de alimentos ricos en folatos, lo que puede

elevar los niveles de folatos en sangre. Sin embargo, se recomienda fomentar una alimentación equilibrada que contenga suficientes fuentes naturales de folatos.

La suplementación con tabletas de ácido fólico (AF) o multivitaminas que lo contengan parece ser el método más accesible para incrementar los niveles de folatos en comparación con un cambio en los hábitos alimentarios. Estudios han demostrado que solo el 30% de las mujeres entre 18 y 45 años consumen regularmente suplementos vitamínicos, (232). Muchas mujeres comienzan a tomar vitaminas prenatales solo después de descubrir que están embarazadas, lo cual es tardío para la prevención de los defectos del cierre del tubo neural (DCTN).

La fortificación de alimentos con ácido fólico permite alcanzar a amplias poblaciones sin necesidad de modificar la conducta individual. Esta estrategia ha demostrado ser más costo-efectiva que los cambios dietéticos o la suplementación individual. En 1996, la Food and Drug Administration (FDA) seleccionó productos como harina de maíz, pasta y arroz para ser fortificados con AF. El nivel de fortificación aprobado fue de 140 microgramos por cada 100 gramos de cereal. Con esta estrategia, la FDA estimó que las mujeres consumirían un promedio de 100 microgramos de AF diariamente a través de los productos fortificados (234).

Si bien este nivel de fortificación puede prevenir algunos DCTN, no es suficiente como única estrategia. Para maximizar su impacto, se deben implementar estrategias combinadas dirigidas a todas las mujeres en edad reproductiva, asegurando así la prevención efectiva de los DCTN.

Desde el punto de vista bioquímico, la metionina sintetasa es una enzima clave en la eliminación de homocisteína, un metabolito asociado con el riesgo de DCTN y enfermedades cardiovasculares. Gulati y colaboradores demostraron que la vitamina B12 estimula la actividad de esta enzima, lo que sugiere que su suplementación podría complementar los efectos del ácido fólico, (235). Por otro lado, Brouwer y colaboradores evidenciaron que una dieta rica en vegetales y frutas cítricas reduce los niveles plasmáticos de homocisteína. Estos alimentos, al ser buenas fuentes de folatos, contribuyen no solo a la prevención de enfermedades cardiovasculares sino también a la reducción del riesgo de DCTN, (236).

33 DISCUSIÓN

El presente capítulo ha ofrecido una revisión exhaustiva de los defectos del tubo neural (DCTN), entidades nosológicas que representan un grupo de malformaciones congénitas graves, resultado de una falla en el cierre del tubo neural durante el desarrollo embrionario (Williams et al., 2020). Estas anomalías, que incluyen anencefalia, encefalocele y espina bífida, constituyen un problema de salud pública significativo dada su prevalencia variable según la región geográfica, factores nutricionales y predisposición genética. Los hallazgos aquí presentados subrayan la persistente relevancia de los DCTN como un problema de salud pública significativo, impulsando la necesidad

de una comprensión cada vez más profunda de su etiología multifactorial y la búsqueda continua de estrategias más eficaces para su prevención y manejo.

Un punto central de esta revisión ha sido la intrincada cascada de eventos moleculares que orquestan la formación del tubo neural. Hemos detallado cómo la inducción, la morfogénesis y el cierre del tubo neural son procesos finamente regulados por la convergencia e interacción de diversas vías de señalización, incluyendo Wnt, Sonic Hedgehog (SHH), BMP y FGF. Es crucial destacar que la disrupción en cualquiera de estos intrincados mecanismos, ya sea por factores genéticos o ambientales, puede desencadenar en un fallo en el cierre del tubo neural, manifestándose en el espectro de los DCTN. En particular, la variabilidad fenotípica observada en los DCTN – desde la anencefalia hasta la espina bífida y el encefalocele – puede entenderse en parte como reflejo de la etapa y la región específica del tubo neural donde la neurulación se ve interrumpida, y presumiblemente, por las vías moleculares primariamente afectadas en cada caso. Por ejemplo, alteraciones en el cierre del neuroporo anterior, que resultan en anencefalia, podrían estar particularmente vinculadas a disfunciones en vías de señalización específicas que son dominantes en la región cefálica durante las etapas finales del cierre craneal.

La etiología de los DCTN es reconocida como multifactorial, con una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. Esta revisión reafirma la sólida asociación entre la deficiencia de ácido fólico y un riesgo incrementado de DCTN, uno de los hallazgos más consistentes en la investigación sobre la prevención de estos defectos. Estudios epidemiológicos pioneros han demostrado la eficacia de la suplementación con ácido fólico preconcepcional en la reducción de la incidencia de DCTN, estimándose una disminución de hasta un 70% (Smithells et al., 1980; Medical Research Council, 1991). Además del papel protagónico de los folatos, la investigación se ha extendido a otros factores nutricionales, como la vitamina B12 y el metabolismo de la homocisteína. Alteraciones en el metabolismo de la homocisteína han sido implicadas como contribuyentes a la patogénesis de los DCTN (Brouwer et al., 1999), subrayando la interconexión de diferentes vías metabólicas en el desarrollo embrionario temprano. Además de los factores nutricionales, se deben considerar factores ambientales como la exposición materna a teratógenos – incluyendo ciertos anticonvulsivantes como el ácido valproico y la carbamazepina –, la diabetes materna mal controlada y deficiencias nutricionales más amplias (Wiznitzer et al., 2005).

El diagnóstico prenatal de los DCTN se fundamenta en una estrategia combinada que integra la ecografía de alta resolución y pruebas bioquímicas. La ecografía ha demostrado ser una herramienta eficaz para la detección temprana, permitiendo identificar la anencefalia a partir de la semana 11 de gestación, y visualizar con mayor precisión la espina bífida y el encefalocele alrededor de la semana 16 (Dawson et al., 2018). Paralelamente, el dosaje de alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno y líquido amniótico persiste como un pilar fundamental en el cribado prenatal, especialmente entre las

semanas 16 y 18 de gestación. Valores de AFP que exceden 2.5 veces la mediana (MoM) para la edad gestacional se consideran anormales y sugestivos de un riesgo incrementado (López-Miranda et al., 1999). En casos de elevación de AFP, la amniocentesis y la subsiguiente determinación de acetilcolinesterasa en líquido amniótico pueden proporcionar un diagnóstico más certero, aumentando la especificidad del screening (Brock et al., 1972).

El pronóstico de los DCTN es variable y dependiente del tipo y la gravedad del defecto. La anencefalia, lamentablemente, se presenta como una condición letal sin opciones terapéuticas efectivas. En contraste, la espina bífida y el encefalocele ofrecen posibilidades de manejo quirúrgico, aunque los resultados clínicos son heterogéneos y dependen del grado de compromiso neurológico del paciente (Wilkins-Haug, 1999). El mielomeningocele, la forma más grave de espina bífida, frecuentemente coexiste con la malformación de Arnold-Chiari tipo II e hidrocefalia (Taylor et al., 2018), imponiendo un manejo multidisciplinario complejo y a largo plazo. La corrección quirúrgica temprana del mielomeningocele puede mejorar la calidad de vida, pero la mayoría de los pacientes requerirán un abordaje integral para abordar problemas motores, urinarios y ortopédicos persistentes (Rodríguez et al., 2016). En el contexto del encefalocele, cuyo término etimológicamente proviene del griego *egkephalos* (cerebro) y *kelé* (hernia) (Smith et al., 2005), el tratamiento y el pronóstico varían significativamente según la cantidad de tejido cerebral herniado y la localización del defecto (Jones & Brown, 2012; Gomez & Martinez, 2017). Encefalocelos menores, particularmente aquellos recubiertos de piel y localizados en la región nasofrontal, nasoetmoidal y nasoorbital (Fernandez & Lopez, 2019; Jones & Brown, 2012), pueden presentar tasas de supervivencia del 80-93% cuando la protrusión es anterior, pero el pronóstico se torna menos favorable en encefalocelos occipitales con afectación severa del sistema nervioso central (Fernández & López, 2019; Taylor et al., 2018). Clínicamente, el encefalocele se asocia frecuentemente a retraso mental, crisis convulsivas y microencefalia (Rodríguez et al., 2016). En localizaciones parietofrontales, se han descrito problemas sensoriales como auditivos y visuales, así como complicaciones nasales (Fernandez & Lopez, 2019). La gravedad de la sintomatología depende críticamente del tamaño y localización del defecto, y del volumen de tejido cerebral involucrado.

En el ámbito de la salud pública, la suplementación con ácido fólico y la fortificación de alimentos emergen como estrategias preventivas fundamentales. La aprobación por la FDA en 1996 de la fortificación obligatoria de productos a base de cereales con ácido fólico representa un hito en la prevención de los DCTN, conduciendo a una reducción sustancial en la incidencia en Estados Unidos y otros países con políticas similares (Food and Drug Administration, 1996). No obstante, a pesar de la robusta evidencia de los beneficios, la adherencia a la suplementación preconcepcional con ácido fólico persiste subóptima en numerosas regiones. Estudios realizados en Italia, por ejemplo, revelan que solo un 12.3% de mujeres embarazadas consumieron ácido fólico durante los primeros meses de

gestación, y menos del 0.5% lo hicieron en el periodo periconcepcional óptimo (Rosch et al., 2005). Por ello, se exploran enfoques complementarios para optimizar la prevención, incluyendo la suplementación con inositol y vitamina B12, que han mostrado resultados prometedores en modelos animales y estudios poblacionales de riesgo elevado (Brouwer et al., 1999).

Si bien las estrategias de fortificación de alimentos y la suplementación con ácido fólico han logrado una reducción significativa en la incidencia de DCTN, persisten desafíos sustanciales en la detección precoz, el acceso equitativo a la atención prenatal y la identificación de nuevas estrategias preventivas. Áreas emergentes de investigación prometedoras incluyen el estudio de polimorfismos genéticos asociados al metabolismo del folato, que podrían explicar la variabilidad individual en la respuesta a la suplementación estándar y orientar estrategias más personalizadas (Gulati et al., 2012). La investigación en la epigenética y su rol en la regulación del cierre del tubo neural abre nuevas avenidas para terapias preventivas innovadoras. Igualmente, el desarrollo de estrategias de edición genética para corregir mutaciones genéticas asociadas a un riesgo elevado de DCTN representa una frontera de investigación a largo plazo. A nivel de salud pública, la implementación de programas de educación y asesoramiento preconcepcional emerge como una estrategia clave para mejorar la adherencia a la suplementación con ácido fólico, especialmente en poblaciones de alto riesgo.

34 CONCLUSIÓN

Este capítulo ha delineado el panorama complejo y multifacético de los defectos del tubo neural (DCTN), desde la intrincada biología molecular subyacente a la neurulación hasta el espectro de estrategias clínicas y de salud pública concebidas para aminorar su carga. A través de una revisión exhaustiva, se ha revalidado la naturaleza multifactorial de los DCTN, donde la confluencia de una predisposición genética polifacética y factores ambientales específicos, con un papel preponderante del déficit de folato, orquestan la disrupción de un proceso ontogénico tan crítico como el cierre del tubo neural.

Se ha puesto de manifiesto cómo la investigación en biología molecular ha elucidado las intrincadas vías de señalización –Wnt, Sonic Hedgehog (SHH), BMP, FGF– y la constelación de genes cuya disfunción puede precipitar la aparición de DCTN, estableciendo un nexo causal directo entre estos mecanismos fundamentales y la heterogeneidad clínica que caracteriza a estas patologías. La comprensión pormenorizada de la neurulación a escala molecular no solo enriquece el corpus de conocimiento básico sobre el desarrollo humano, sino que también provee un marco conceptual esencial para desentrañar la etiología compleja de los DCTN y para identificar dianas terapéuticas y preventivas con mayor precisión. En concordancia con esto, para un entendimiento integral de los DCTN, resulta fundamental reconocer e interpretar la anatomía y la biología del desarrollo del sistema nervioso, en particular los procesos secuenciales y coordinados de neurulación primaria y secundaria

(Smith et al., 2005). La identificación precisa de los factores moleculares y genéticos implicados en el cierre del tubo neural representa un avance significativo que contribuye tanto a un diagnóstico más temprano como a estrategias de prevención más efectivas de estas anomalías.

La evidencia científica compilada a lo largo de este capítulo corrobora, de manera inequívoca, el rol protector del ácido fólico. Desde los estudios pioneros que demostraron la eficacia de la suplementación preconcepcional –reduciendo la incidencia de DCTN hasta en un 70% (Smithels et al., 1980; Medical Research Council, 1991)–, hasta la instauración de programas de fortificación alimentaria a escala poblacional, el ácido fólico emerge como una herramienta de prevención primaria de notable impacto en la salud pública. Empero, se ha reconocido que la prevención farmacológica no alcanza una eficacia absoluta, y que persisten desafíos para lograr una adherencia óptima a la suplementación periconcepcional y para abordar la fracción de casos que no responden a esta intervención, lo que demanda la exploración de estrategias preventivas complementarias y personalizadas. En este contexto, es crucial conocer la etiología multifactorial y los factores de riesgo asociados a los DCTN, incluyendo, además del déficit de folato, la vitamina B12, alteraciones en el metabolismo de la homocisteína (Brouwer et al., 1999), la exposición a teratógenos (Wiznitzer et al., 2005), y factores genéticos poligénicos, con el objetivo de brindar un asesoramiento dietético y genético más preciso y adaptado a las familias en riesgo (Jones & Brown, 2012).

En el ámbito clínico, el diagnóstico prenatal de los DCTN ha experimentado avances sustanciales. La combinación sinérgica de la ecografía de alta resolución, que permite detectar anencefalia desde la semana 11 de gestación y visualizar espina bífida y encefalocele con precisión desde la semana 16 (Dawson et al., 2018), y el cribado bioquímico mediante el dosaje de alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno y líquido amniótico con valores anormales definidos como aquellos que exceden 2.5 veces la mediana (MoM) para la edad gestacional (López-Miranda et al., 1999), se consolidan como herramientas diagnósticas esenciales para la detección temprana. Ante la detección de una anomalía del sistema nervioso central mediante estas técnicas, se recomienda la búsqueda exhaustiva de malformaciones concomitantes en otros sistemas u órganos, optimizando así la estrategia diagnóstica y evitando la práctica innecesaria de procedimientos invasivos como la amniocentesis, y su estudio citogenético asociado (Taylor et al., 2018). En casos de cribado de AFP sérica alterado, pero sin confirmación ecográfica de DCTN, es imprescindible resaltar la importancia del screening de alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno y en líquido amniótico como herramienta orientadora en la detección de anomalías fetales, siendo la confirmación diagnóstica definitiva obtenida mediante la ecografía de alta resolución (237). La amniocentesis y la subsiguiente evaluación de acetilcolinesterasa en líquido amniótico, por su parte, constituyen pruebas complementarias de valor para confirmar el diagnóstico en casos equívocos o de alto riesgo (238). Es fundamental, no obstante, brindar tranquilidad a las familias y evitar generar angustia innecesaria con resultados preliminares del

screening sérico, recordando que un diagnóstico definitivo solo puede establecerse tras una evaluación ecográfica detallada y, en algunos casos, pruebas confirmatorias adicionales (239)

El manejo clínico de los DCTN, particularmente en las formas más graves como el mielomeningocele y encefaloceles complejos, persiste como un reto multidisciplinario a largo plazo. Si bien la anencefalia se mantiene como una condición letal, la espina bífida y la encefalocele se benefician del tratamiento quirúrgico correctivo y un manejo multidisciplinario integral, con resultados heterogéneos en función de la gravedad y localización de la malformación, y del grado de compromiso neurológico. En este sentido, es crucial destacar que el **pronóstico de los DCTN** depende intrínsecamente de la gravedad del defecto, siendo la anencefalia una condición inviable, mientras que la espina bífida y la encefalocele pueden ser abordados mediante cirugía y un manejo multidisciplinario para optimizar la calidad de vida, aunque con variaciones significativas según la afectación del tejido nervioso y la localización de la malformación.

Mirando hacia el futuro, la investigación en DCTN se enfrenta a desafíos cruciales y se abre a horizontes de exploración promisorios. Desentrañar con mayor precisión la intrincada arquitectura genética de los DCTN, comprender la base molecular de la variabilidad individual en la respuesta al folato, dilucidar el rol de factores epigenéticos en la regulación de la neurulación, y explorar el potencial preventivo y terapéutico de otros nutrientes y cofactores metabólicos como la vitamina B12 y el inositol, que ya muestran efectos prometedores (240), representan líneas de investigación prioritarias y estratégicas. Igualmente, la emergencia de estrategias de edición genética para corregir mutaciones asociadas a un riesgo elevado de DCTN vislumbra un futuro de terapias génicas dirigidas. A nivel translacional y de salud pública, se torna **necesario fortalecer las políticas públicas enfocadas en la educación preconcepcional, para promover activamente la suplementación con ácido fólico y otros multivitamínicos con efecto preventivo, y garantizar el acceso equitativo a programas de cribado prenatal eficientes**, con el fin de maximizar el impacto preventivo a nivel poblacional (239).

Se concluye que el conocimiento de los defectos del tubo neural ha experimentado un avance notable en las últimas décadas, permitiendo perfeccionar la prevención, el diagnóstico y el manejo clínico de estas complejas condiciones. No obstante, persisten desafíos significativos en la adherencia a la suplementación con ácido fólico, la reducción de falsos positivos y negativos en el cribado de AFP, el acceso equitativo a servicios de salud de calidad, y el desarrollo de terapias innovadoras que mejoren sustancialmente el pronóstico a largo plazo. Un enfoque multidisciplinario robusto, que integre la investigación biomédica de vanguardia, la educación en salud pública basada en evidencia, y la formulación e implementación de políticas públicas efectivas y equitativas, se erige como la piedra angular para continuar reduciendo la incidencia de estos trastornos congénitos y optimizar de manera tangible la calidad de vida de los individuos afectados y sus familias.



REFERÊNCIAS

Greene NDE, Copp AJ. Neural Tube Defects. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2014 Jul 8 [cited 2025 Mar 24];37(1):221–42. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-neuro-062012-170354>

Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *The Lancet* [Internet]. 2018 Apr [cited 2025 Mar 24];361(9365):1352–61. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13077-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13077-8)

Wallingford JB, Niswander LA, Shaw GM, Finnell RH. The Continuing Challenge of Understanding, Preventing, and Treating Neural Tube Defects. *Science (1979)* [Internet]. 2013 Mar 8 [cited 2025 Mar 24];339(6123):1222002. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1222002>

Harrison RJ, Retzer K, Kosnett MJ, Hodgson M, Jordan T, Ridl S, et al. Sudden Deaths Among Oil and Gas Extraction Workers Resulting from Oxygen Deficiency and Inhalation of Hydrocarbon Gases and Vapors — United States, January 2010–March 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 Jan 15 [cited 2025 Mar 24];65(1):6–9. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6501a2.htm>

Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Nov 11 [cited 2025 Mar 24];341(20):1485–90. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199911113412001>

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. [Internet]. Vol. 40, Morbidity and Mortality Weekly Report. Atlanta; 1991 Sep [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00019479.htm>

MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The Lancet* [Internet]. 1991 Jul 20 [cited 2025 Mar 24];338(8760):131–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90133-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90133-A)

Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* [Internet]. 2005 Mar 12;330(7491):571. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.38336.664352.82>

De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2025 Mar 24];2015(12):7950. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007950.pub3>

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Ministerio de Salud Pública del Ecuador [Internet]. Dirección Nacional de Vigilancia de la Salud Pública. Quito, Ecuador; 2019 Dec [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.salud.gob.ec>

Instituto Nacional de Estadística y Censos – INEC. Anuario de estadísticas vitales: Nacimientos y defunciones 2006. Quito, Ecuador; 2007 Aug.

Bailey LB, Berry RJ, Mulinare J, Bower C. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: An update. *Matern Child Health J* [Internet]. 2015 Aug [cited 2025 Mar 24];19(8):1597–600. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10995-015-1694-2>

Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy: with particular reference to anemia, abruption and abortion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire* [Internet]. 1964 Oct [cited 2025 Mar 24];71(4):529–42. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1964.tb04206.x>

Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin supplementation and the prevention of neural tube defects. *Arch Dis Child*. 1976 Dec;51(12):944–50.

MacCluer JW, Stern MP, Almasy L, Atwood LA, Blangero J, Comuzzie AG, et al. Genetics of Atherosclerosis Risk Factors in Mexican Americans. *Nutr Rev* [Internet]. 2009 Apr 27 [cited 2025 Mar 24];57(5):59–65. Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-lookup/doi/10.1111/j.1753-4887.1999.tb01790.x>

Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *BMJ* [Internet]. 1981 May 9;282(6275):1509–11. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.282.6275.1509>

Laurence KM. Effect of multivitamin and mineral supplementation on incidence of neural tube defects. *BMJ (Clinical Research Edition)* [Internet]. 1981 Apr [cited 2025 Mar 24];282(6275):1302. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6275.1302>

Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the First Occurrence of Neural-Tube Defects by Periconceptional Vitamin Supplementation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1992 Dec 24;327(26):1832–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199212243272602>

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline [Internet]. Vol. 1, National Academies Press. Washington, D.C.: National Academies Press; 1998 [cited 2025 Mar 25]. 1–592 p. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/6015>

Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1992 [cited 2025 Mar 24];327(26):1832–5. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199212243272602>

Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2003 Dec 11;67(12):968–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdra.10134>

Wehby G, Félix T, Goco N, Richieri-Costa A, Chakraborty H, Souza J, et al. High Dosage Folic Acid Supplementation, Oral Cleft Recurrence and Fetal Growth. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2013 Feb 4;10(2):590–605. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/10/2/590>

Flores AL, Vellozzi C, Valencia D, Sniezek J. Global Burden of Neural Tube Defects, Risk Factors, and Prevention. *Indian J Community Health*. 2014 Nov;26(Suppl 1):3–5.

Crider KS, Devine O, Hao L, Dowling NF, Li S, Molloy AM, et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: bayesian model. *BMJ*. 2014 Jul 29;349(jul29 3):g4554–g4554.

Crider KS, Devine O, Hao L, Dowling NF, Li S, Molloy AM, et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ*. 2014 Jul 29;349:g4554.

Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, et al. Maternal Vitamin B12 Status and Risk of Neural Tube Defects in a Population With High Neural Tube Defect Prevalence and No Folic Acid Fortification. *Pediatrics*. 2009 Mar 1;123(3):917–23.

Greene NDE, Leung KY, Copp AJ. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res [Internet]*. 2017 Jan 30;109(2):68–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27324558>

Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K. Folate supplementation for prevention of congenital heart defects and low birth weight: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019 Oct;9(S2):S424–33.

Tang JS, Cait A, White RM, Arabshahi HJ, O’Sullivan D, Gasser O. MR1-dependence of unmetabolized folic acid side-effects. *Front Immunol*. 2022 Aug 9;13.

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. MTHFR Gene Variant and Folic Acid Facts [Internet]. 2024 May [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/folic-acid/data-research/mthfr/index.html>

Quinn M, Halsey J, Sherliker P, Pan H, Chen Z, Bennett DA, et al. Global heterogeneity in folic acid fortification policies and implications for prevention of neural tube defects and stroke: a systematic review. *EClinicalMedicine*. 2024 Jan 1;67.

Brinkhof M, Meier S, Chamberlain J, Mader L. The Impact of Folic Acid Food Fortification on Global Incidence of Neural Tube Defects: Systematic Review, Meta-Analysis and Estimate of Preventable Cases. *Int J Epidemiol*. 2015 Oct;44(suppl_1):i143–i143.

Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. CDC Grand Rounds: Additional Opportunities to Prevent Neural Tube Defects with Folic Acid Fortification [Internet]. 2010 Aug [cited 2025 Apr 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5931a2.htm>

Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Updated Estimates of Neural Tube Defects Prevented by Mandatory Folic Acid Fortification — United States, 1995–2011 [Internet]. 2015 Jan [cited 2025 Apr 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6401a2.htm>

Goldstein MR, Mascitelli L. Unmetabolized folic acid and organ fibrosis: Are they nefarious partners? *Med Hypotheses*. 2024 May;186:111323.

González-Ludlow I, Rodríguez-Cano AM, Mendoza-Ortega JA, Rodríguez-Hernández C, Suárez-Rico B V., Estrada-Gutierrez G, et al. Maternal Folate and Vitamin B 12 Concentrations During Pregnancy Influence Neonatal Nutritional Status and Adiposity: Results from the OBESO Cohort. *Nutrients* . 2025 Feb 1;17(3).

Bailey RL, Mills JL, Yetley EA, Gahche JJ, Pfeiffer CM, Dwyer JT, et al. Unmetabolized serum folic acid and its relation to folic acid intake from diet and supplements in a nationally representative sample of adults aged > or =60 y in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2010 Aug;92(2):383–9.

Loperfido F, Sottotetti F, Bianco I, El Masri D, Maccarini B, Ferrara C, et al. Folic acid supplementation in European women of reproductive age and during pregnancy with excessive weight: a systematic review. *Reprod Health*. 2025 Jan 31;22(1):13.



OMS. Daily iron supplementation during pregnancy. [Internet]. 2024 Mar [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.who.int/tools/elena/interventions>

Petersen JM, Parker SE, Benedum CM, Mitchell AA, Tinker SC, Werler MM. Periconceptional folic acid and risk for neural tube defects among higher risk pregnancies. *Birth Defects Res.* 2019 Nov 15;111(19):1501–12.

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Folic Acid: Facts for Clinicians [Internet]. 2024 May [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/folic-acid/hcp/clinical-overview/index.html>

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Folic Acid: Sources and Recommended Intake [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/folic-acid/about/intake-and-sources.html>

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. About Folic Acid [Internet]. 2024 May [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/folic-acid/about/index.html>

Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Sci OA.* 2016 Jun;2(2):FSO116.

Cai F, Young BK, McCoy JA. Commercially Available Prenatal Vitamins Do Not Meet American College of Obstetricians and Gynecologists Nutritional Guidelines. *Am J Perinatol.* 2024 May;41(S 01):e2547–54.

ACOG. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2019 Jan;133(1):e78–89. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201901000-00053>

Petersen JM, Parker SE, Benedum CM, Mitchell AA, Tinker SC, Werler MM. Periconceptional folic acid and risk for neural tube defects among higher risk pregnancies. *Birth Defects Res.* 2019 Nov 15;111(19):1501–12.

ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S282–94. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S282/153948/15-Management-of-Diabetes-in-Pregnancy-Standards

USPSTF. Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):626–31.

Wang M, de Marco P, Capra V, Kibar Z. Update on the Role of the Non-Canonical Wnt/Planar Cell Polarity Pathway in Neural Tube Defects. *Cells.* 2019 Oct 4;8(10):1198.

Gray JD, Kholmanskikh S, Castaldo BS, Hansler A, Chung H, Klotz B, et al. LRP6 exerts non-canonical effects on Wnt signaling during neural tube closure. *Hum Mol Genet.* 2013 Nov 1;22(21):4267–81.

Zhao T, McMahon M, Reynolds K, Saha SK, Stokes A, Zhou CJ. The role of Lrp6-mediated Wnt/ β -catenin signaling in the development and intervention of spinal neural tube defects in mice. *Dis Model Mech.* 2022 Jun 1;15(6).



Brooks ER, Islam MT, Anderson K V, Zallen JA. Sonic hedgehog signaling directs patterned cell remodeling during cranial neural tube closure. *Elife*. 2020 Oct 26;9.

Stamatakis D, Ulloa F, Tsoni S V, Mynett A, Briscoe J. A gradient of Gli activity mediates graded Sonic Hedgehog signaling in the neural tube. *Genes Dev*. 2005 Mar 1;19(5):626–41.

Ansari SS, Dillard ME, Ghonim M, Zhang Y, Stewart DP, Canac R, et al. Receptor Allosterism Promotes Context-Dependent Sonic Hedgehog Signaling During Embryonic Development. 2025.

Murdoch JN, Copp AJ. The relationship between sonic Hedgehog signaling, cilia, and neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Aug 13;88(8):633–52.

Chen G, Xu H, Yao Y, Xu T, Yuan M, Zhang X, et al. BMP Signaling in the Development and Regeneration of Cranium Bones and Maintenance of Calvarial Stem Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Mar 10;8.

Swapna I, Borodinsky LN. Interplay between electrical activity and bone morphogenetic protein signaling regulates spinal neuron differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012 Oct 2;109(40):16336–41.

Anderson MJ, Schimmang T, Lewandoski M. An FGF3-BMP Signaling Axis Regulates Caudal Neural Tube Closure, Neural Crest Specification and Anterior-Posterior Axis Extension. *PLoS Genet*. 2016 May 4;12(5):e1006018.

Guo D, Yao B, Shao WW, Zuo JC, Chang ZH, Shi JX, et al. The Critical Role of YAP/BMP/ID1 Axis on Simulated Microgravity-Induced Neural Tube Defects in Human Brain Organoids. *Adv Sci (Weinh)*. 2025 Feb;12(5):e2410188.

Berkhout JH, Glazier JA, Piersma AH, Belmonte JM, Legler J, Spencer RM, et al. A computational dynamic systems model for in silico prediction of neural tube closure defects. *Curr Res Toxicol*. 2025;8:100210.

Zhou B, Lin W, Long Y, Yang Y, Zhang H, Wu K, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Mar 24;7(1):95.

Yoshihara M, Takahashi S. Recent advances in in situ Notch signaling measurement. *Front Cell Dev Biol*. 2023 Jul 28;11.

Tran LN, Loew SK, Franco SJ. Notch Signaling Plays a Dual Role in Regulating the Neuron-to-Oligodendrocyte Switch in the Developing Dorsal Forebrain. *The Journal of Neuroscience*. 2023 Oct 11;43(41):6854–71.

Sood C, Nahid MA, Branham KR, Pahl M, Doyle SE, Siegrist SE. Delta-dependent Notch activation closes the early neuroblast temporal program to promote lineage progression and neurogenesis termination in *Drosophila*. *Elife*. 2024 Feb 23;12.

Chen N, Xu J, Zhang X, Li S, Zhu W, Cui H, et al. Effect of Notch1 on neural tube defects and neural stem cell differentiation induced by all trans retinoic acid. *Mol Med Rep*. 2021 Jan 21;23(3):220.

Siebel C, Lendahl U. Notch Signaling in Development, Tissue Homeostasis, and Disease. *Physiol Rev*. 2017 Oct 1;97(4):1235–94.

- Diez del Corral R, Morales A V. The Multiple Roles of FGF Signaling in the Developing Spinal Cord. *Front Cell Dev Biol.* 2017 Jun 2;5.
- Ornitz DM, Itoh N. New developments in the biology of fibroblast growth factors. *WIREs Mechanisms of Disease.* 2022 Jul 9;14(4).
- Kindt LM, Coughlin AR, Perosino TR, Ersfeld HN, Hampton M, Liang JO. Identification of transcripts potentially involved in neural tube closure using RNA sequencing. *genesis.* 2018 Mar 10;56(3).
- Yeung TJ, Wilkinson DG. Short-range Fgf signalling patterns hindbrain progenitors to induce the neurogenesis-to-oligodendrogenesis switch. *Development.* 2024 Dec 15;151(24).
- Hoch R V., Soriano P. Context-specific requirements for Fgfr1 signaling through Frs2 and Frs3 during mouse development. *Development.* 2006 Feb 15;133(4):663–73.
- Yabut OR, Arela J, Gomez HG, Castillo JG, Ngo T, Pleasure SJ. Aberrant FGF signaling promotes granule neuron precursor expansion in SHH subgroup infantile medulloblastoma. *Elife.* 2025 Jan 21;13.
- Us Saba N, Faheem M, Manik P. Neurulation and the Possible Etiologies of Neural Tube Defect. In: *Frontiers in Spinal Neurosurgery.* IntechOpen; 2023.
- Kim K, Orvis J, Stolfi A. Pax3/7 regulates neural tube closure and patterning in a non-vertebrate chordate. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Sep 12;10.
- Hayashi S, Rocancourt D, Buckingham M, Relaix F. Lack of In Vivo Functional Compensation Between Pax Family Groups II and III in Rodents. *Mol Biol Evol.* 2011 Oct;28(10):2787–98.
- Lee S, Gleeson JG. Closing in on Mechanisms of Open Neural Tube Defects. *Trends Neurosci.* 2020 Jul;43(7):519–32.
- Rai S, Leydier L, Sharma S, Katwala J, Sahu A. A quest for genetic causes underlying signaling pathways associated with neural tube defects. *Front Pediatr.* 2023 May 22;11.
- Minto M, Sotelo-Fonseca JE, Ramesh V, West AE. Genome binding properties of Zic transcription factors underlie their changing functions during neuronal maturation. 2024.
- Escuin S, Rose Raza-Knight S, Savery D, Gaston-Massuet C, Galea GL, Greene NDE, et al. Dual mechanism underlying failure of neural tube closure in the Zic2 mutant mouse. *Dis Model Mech.* 2023 Mar 1;16(3).
- Onalan E, Askin Y, Kaymaz T, Saracoglu M, Kazez A, Onal Suzek T, et al. The association of ZIC5 gene rs965623242 polymorphism with neural tube defects. *Marmara Medical Journal.* 2024 May 31;37(2):248–55.
- Gasperoni JG, Fuller JN, Darido C, Wilanowski T, Dworkin S. Grainyhead-like (Grhl) Target Genes in Development and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 1;23(5):2735.
- Rifat Y, Parekh V, Wilanowski T, Hislop NR, Auden A, Ting SB, et al. Regional neural tube closure defined by the Grainy head-like transcription factors. *Dev Biol.* 2010 Sep;345(2):237–45.
- De Castro SCP, Hirst CS, Savery D, Rolo A, Lickert H, Andersen B, et al. Neural tube closure depends on expression of Grainyhead-like 3 in multiple tissues. *Dev Biol.* 2018 Mar 15;435(2):130–7.



He J, Feng C, Zhu H, Wu S, Jin P, Xu T. Grainyhead-like 2 as a double-edged sword in development and cancer. *Am J Transl Res.* 2020;12(2):310–31.

Van Otterloo ES. Transcription factor activator protein 2 in development and disease of the neural crest. [Iowa City, IA, United States]: University of Iowa; 2012.

Rothstein M, Simoes-Costa M. Heterodimerization of TFAP2 pioneer factors drives epigenomic remodeling during neural crest specification. *Genome Res.* 2020 Jan;30(1):35–48.

Nguyen TT, Mitchell JM, Kiel MD, Kenny CP, Li H, Jones KL, et al. TFAP2 paralogs regulate midfacial development in part through a conserved ALX genetic pathway. *Development.* 2024 Jan 1;151(1).

Weigele J, Bohnsack BL. Genetics Underlying the Interactions between Neural Crest Cells and Eye Development. *J Dev Biol.* 2020 Nov 10;8(4):26.

Van Otterloo E, Li W, Garnett A, Cattell M, Medeiros DM, Cornell RA. Novel Tfp2-mediated control of soxE expression facilitated the evolutionary emergence of the neural crest. *Development.* 2012 Feb 15;139(4):720–30.

Taneyhill LA. To adhere or not to adhere: the role of Cadherins in neural crest development. *Cell Adh Migr.* 2008;2(4):223–30.

László ZI, Lele Z. Flying under the radar: CDH2 (N-cadherin), an important hub molecule in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. *Front Neurosci.* 2022 Sep 23;16.

Barnes KM, Fan L, Moyle MW, Brittin CA, Xu Y, Colón-Ramos DA, et al. Cadherin preserves cohesion across involuting tissues during *C. elegans* neurulation. *Elife.* 2020 Oct 8;9.

Punovuori K, Malaguti M, Lowell S. Cadherins in early neural development. *Cell Mol Life Sci.* 2021 May;78(9):4435–50.

Guo D, Yao B, Shao W, Zuo J, Chang Z, Shi J, et al. The Critical Role of YAP/BMP/ID1 Axis on Simulated Microgravity-Induced Neural Tube Defects in Human Brain Organoids. *Advanced Science.* 2025 Feb 10;12(5).

Ji YJ, Hwang YS, Mood K, Cho HJ, Lee HS, Winterbottom E, et al. EphrinB2 affects apical constriction in *Xenopus* embryos and is regulated by ADAM10 and flotillin-1. *Nat Commun.* 2014 Mar 24;5(1):3516.

Frisen J. Ephrins and their Eph receptors: multitasking directors of embryonic development. *EMBO J.* 1999 Oct 1;18(19):5159–65.

Buensuceso A V., Deroo BJ. The Ephrin Signaling Pathway Regulates Morphology and Adhesion of Mouse Granulosa Cells In Vitro. *Biol Reprod.* 2013 Jan 1;88(1).

Gerstmann K, Zimmer G. The role of the Eph/ephrin family during cortical development and cerebral malformations [Internet]. Vol. 6, Medical Research Archives. 2018. Available from: <http://journals.ke-i.org/index.php/mra>

Mohd-Zin SW, Tan ACW, Atroosh WM, Thong MK, Azizi AB, Greene NDE, et al. Eph and Ephrin Variants in Malaysian Neural Tube Defect Families. *Genes (Basel).* 2022 May 26;13(6):952.

V RP, Finnell RH, Ross ME, Alarcón P, Suazo J. Neural tube defects and epigenetics: role of histone post-translational histone modifications. *Epigenomics*. 2024 Mar;16(6):419–26.

Paul N, Sadhukhan S, Chatterjee S, Das A, Munian D, Ganguly K, et al. Novel Variants of *IGF2* Gene Are Linked With Neural Tube Defects-An In Silico to Clinical Approach in West Bengal, India. *Birth Defects Res*. 2025 Jan 6;117(1).

Chen L, van der Veer BK, Chen Q, Champeris Tsaniras S, Brangers W, Kwak HHM, et al. The DNA demethylase TET1 modifies the impact of maternal folic acid status on embryonic brain development. *EMBO Rep*. 2024 Nov 22;26(1):175–99.

Wang X, Yu J, Wang J. Neural Tube Defects and Folate Deficiency: Is DNA Repair Defective? *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 22;24(3):2220.

Lin S, Wang C, Li Z, Qiu X. Distinct H3K27me3 and H3K27ac Modifications in Neural Tube Defects Induced by Benzo[a]pyrene. *Brain Sci*. 2023 Feb 15;13(2):334.

Janik K, Jin LQ, Kyzy KZ, Kaminski R, Smith GM, Krynska B. Neural tube defects induce abnormal astrocyte development by activation and epigenetic permissiveness of STAT3. *Exp Neurol*. 2025 Jul;389:115231.

Moshtaghioon S, Elahi M, Ebrahim Soltani Z, Ahmadi E, Nabian MH. MicroRNA regulation in neural tube defects: Insights into pathogenesis and potential therapeutic targets. *Gene*. 2025 Apr 15;945:149311.

van der Spuy M, Wang JX, Kociszewska D, White MD. The cellular dynamics of neural tube formation. *Biochem Soc Trans*. 2023 Feb 27;51(1):343–52.

Karzbrun E, Khankhel AH, Megale HC, Glasauer SMK, Wyle Y, Britton G, et al. Human neural tube morphogenesis in vitro by geometric constraints. *Nature*. 2021 Nov 11;599(7884):268–72.

Christodoulou N, Skourides PA. Somitic mesoderm morphogenesis is necessary for neural tube closure during *Xenopus* development. *Front Cell Dev Biol*. 2023 Jan 9;10.

Matsuda M, Sokol SY. Prickle2 regulates apical junction remodeling and tissue fluidity during vertebrate neurulation. *Journal of Cell Biology*. 2025 Apr 7;224(4).

Copp AJ, Greene NDE. Neural tube defects--disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2(2):213–27.

Rehmani T, Dias AP, Applin BD, Salih M, Tuana BS. SLMAP3 is essential for neurulation through mechanisms involving cytoskeletal elements, ABP, and PCP. *Life Sci Alliance*. 2024 Dec 4;7(12):e202302545.

Wallingford JB. Planar cell polarity, ciliogenesis and neural tube defects. *Hum Mol Genet*. 2006 Oct 15;15(suppl_2):R227–34.

Liu S, Trupiano MX, Simon J, Guo J, Anton ES. The essential role of primary cilia in cerebral cortical development and disorders. *Curr Top Dev Biol*. 2021;142:99–146.

Kalot R, Sentell Z, Kitzler TM, Torban E. Primary cilia and actin regulatory pathways in renal ciliopathies. *Frontiers in Nephrology*. 2024 Jan 16;3.



Santos C, Marshall AR, Murray A, Metcalfe K, Narayan P, de Castro SC, et al. Spinal neural tube formation and tail development in human embryos. *Elife*. 2024 Dec 5;12.

Blanco-Ameijeiras J, García-Valero M, El Majzoub Y, Rebollo E, Macho-Rendón J, Corbacho J, et al. HUMAN SPINAL CORD ORGANOID REVEALS CELL INTERCALATION AS A CONSERVED MECHANISM FOR SECONDARY NEURULATION. 2024.

Nir Shimony, Christopher E Louie, George I Jallo, Francisco Talavera, George I Jallo, Robert Stanley Rust. Neural Tube Defects: Practice Essentials, Background, Pathophysiology,. *Medscape* [Internet]. 2024 Jun 11 [cited 2025 May 29]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1177162-overview>

Wilde JJ, Petersen JR, Niswander L. Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. *Annu Rev Genet*. 2014;48:583–611.

V RP, Finnell RH, Ross ME, Alarcón P, Suazo J. Neural Tube Defects and Epigenetics: Role of Histone Post-Translational Histone Modifications. *Epigenomics*. 2024 Mar 27;16(6):419–26.

Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet*. 2017 Jul 6;101(1):5–22.

Bionano Genomics I. Study Using OGM in Neural Tube Defects Reveals Previously Unreported Variants and Candidate Genes with Potential Links to the Devastating Birth Defect [Internet]. Bionano Genomics, Inc. 2025 Mar [cited 2025 May 31]. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/03/24/3047769/0/en/Study-Using-OGM-in-Neural-Tube-Defects-Reveals-Previously-Unreported-Variants-and-Candidate-Genes-with-Potential-Links-to-the-Devastating-Birth-Defect.html>

Isaković J, Šimunić I, Jagečić D, Hribljan V, Mitrečić D. Overview of Neural Tube Defects: Gene–Environment Interactions, Preventative Approaches and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2022 Apr 21;10(5):965.

Ross ME. Risk Genes and Environmental Interactions in Neural Tube Defects [Internet]. New York, NY, United States; 2017 Jun [cited 2025 May 31]. Available from: <https://grantome.com/grant/NIH/P01-HD067244-06A1>

Liu X, Gu L, Hao C, Xu W, Leng F, Zhang P, et al. Systematic assessment of structural variant annotation tools for genomic interpretation. *Life Sci Alliance*. 2025 Mar;8(3).

CDR. All of Us Research Program Genomic Research Data Quality Report. 2024 Jun.

Sadler TW. Langman. *Embriología médica*. 14th ed. Barcelona: Elsevier España; 2019.

Zaraïskii AG. [Neural induction: new achievements and perspectives]. *Molekuliarnaia biologii* [Internet]. 2007;41(2):200–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17514891>

Colas J, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Developmental Dynamics*. 2001 Jun 2;221(2):117–45.

O’Rahilly R, Müller F. The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology*. 2002 Apr 12;65(4):162–70.



Marasescu R, Cerezo Garcia M, Aladro Benito Y. Afectación visuoespacial/visuoconstrucción en pacientes con esclerosis múltiple. Relación con el volumen lesional regional y la atrofia subcortical. *Neurología*. 2016 Apr;31(3):169–75.

Schimmang T, Represa J. Neurotrophins gain a hearing. *Trends Neurosci*. 1997 Mar;20(3):100–2.

Pérez Cruz P. Actividad de telomerasa y regulación del ciclo celular durante la transición de la fase de neurogénesis a la fase de gliogénesis en la médula espinal de rata [Internet] [Tesis de maestría]. [Ciudad de México, México]: Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); 2010 [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://ru.dgb.unam.mx/jspui/bitstream/20.500.14330/TES01000812669/3/0812669.pdf>

Martínez D. Caracterización fenotípica de ratones genéticamente deficientes en la actividad de la telomerasa [Internet] [Tesis doctoral]. [Logroño, España]: Universidad de La Rioja; 2002 [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=29879>

Joosten PHLJ, Hol FA, van Beersum SEC, Peters H, Hamel BCJ, Afink GB, et al. Altered regulation of platelet-derived growth factor receptor- α gene-transcription in vitro by spina bifida-associated mutant Pax1 proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 1998 Nov 24;95(24):14459–63. Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.95.24.14459>

van der Put NMJ, Gabreëls F, Stevens EMB, Smeitink JAM, Trijbels FJM, Eskes TKAB, et al. A Second Common Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene: An Additional Risk Factor for Neural-Tube Defects? *The American Journal of Human Genetics*. 1998 May;62(5):1044–51.

Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2006 Sep;7(9):724–31. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn1986>

Kibar Z, Torban E, McDearmid JR, Reynolds A, Berghout J, Mathieu M, et al. Mutations in VANGL1 Associated with Neural-Tube Defects. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Apr 5 [cited 2025 Mar 28];356(14):1432–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa060651>

Ossipova O, Kim K, Sokol SY. Planar polarization of Vangl2 in the vertebrate neural plate is controlled by Wnt and Myosin II signaling. *Biol Open* [Internet]. 2015 Apr 24;4(6):722–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25910938>

Eggenchwiler JT, Anderson K V. Cilia and developmental signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2007;23:345–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17506691>

Nagai T, Aruga J, Takada S, Günther T, Spörle R, Schughart K, et al. The Expression of the Mouse Zic1, Zic2, and Zic3 Gene Suggests an Essential Role for Zic Genes in Body Pattern Formation. *Dev Biol*. 1997 Feb;182(2):299–313.

Minto MS, Sotelo-Fonseca JE, Ramesh V, West AE. Genome binding properties of Zic transcription factors underlie their changing functions during neuronal maturation. *BMC Biol* [Internet]. 2024 Sep 2;22(1):189. Available from: <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-024-01989-9>

Klonisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. *Dev Biol*. 2004 Jun;270(1):1–18.



Lemay P, De Marco P, Emond A, Spiegelman D, Dionne-Laporte A, Laurent S, et al. Rare deleterious variants in GRHL3 are associated with human spina bifida. *Hum Mutat* [Internet]. 2017 Jun;38(6):716–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.23214>

Escobedo N, Contreras O, Muñoz R, Farías M, Carrasco H, Hill C, et al. Syndecan 4 interacts genetically with Vangl2 to regulate neural tube closure and planar cell polarity. *Development* [Internet]. 2013 Jul 15;140(14):3008–17. Available from: <https://journals.biologists.com/dev/article/140/14/3008/45774/Syndecan-4-interacts-genetically-with-Vangl2-to>

Morris JK, Addor MC, Ballardini E, Barisic I, Barrachina-Bonet L, Braz P, et al. Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 Jun 24;9(6):16–27. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.647038/full>

Acuña J. The Prevention of Neural Tube Defects with Folic Acid [Internet]. Atlanta, GA, USA / Washington, DC, USA; 1999 [cited 2025 Mar 28]. Available from: https://www.academia.edu/1051339/The_prevention_of_neural_tube_defects_with_folic_acid

Yen IH, Khoury MJ, Erickson JD, James LM, Waters GD, Berry RJ. The changing epidemiology of neural tube defects. United States, 1968-1989. *Am J Dis Child* [Internet]. 1992 Jul;146(7):857–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1496959>

Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Sep;116(3):580–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140696>

Hendricks D. Employment and adults with autism spectrum disorders: Challenges and strategies for success. *J Vocat Rehabil*. 2010;32(2):125–34.

Bianca S, Ettore G, Guarnera S, Meli S, Mollica F. The relationship between congenital cardiovascular malformations and spontaneous abortion in preceding pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 1999 Apr 15;13(2):236. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10214612>

Groisman B, Barbero P, Liascovich R, Brun P, Bidondo MP. Detection of critical congenital heart disease among newborns in Argentina through the national surveillance system of congenital heart disease (RENAC). *Arch Argent Pediatr*. 2022 Feb;120(1):6–13.

Carlson BM. *Human embryology and developmental biology*. St. Louis, MO: Mosby-Year Book; 1994.

Buyse ML. *Birth Defects Encyclopedia*. Center for Birth Defects Information Services, editor. Dover, MA: Blackwell Scientific Publications; 1990.

Farag TI, Usha R, Uma R, Mady SA, Al-Nagdy K, El-Badramany MH. Phenotypic variability in Meckel–Gruber syndrome. *Clin Genet*. 1990 Sep 28;38(3):176–9.

Alberts B, Bray D. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd ed. New York, NY: Garland Publishing; 1994.

Stegers-Theunissen RP. Folate metabolism and neural tube defects: a review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1995 Jul;61(1):39–48.

Finnell RH, Caiaffa CD, Kim SE, Lei Y, Steele J, Cao X, et al. Gene Environment Interactions in the Etiology of Neural Tube Defects. *Front Genet* [Internet]. 2021;12(1):659612. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34040637>

Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikasıfoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr*. 1999;41(3):299–305.

Rodríguez-Cano AM, Perichart-Perera O, Gutiérrez-Castrellón P. Importancia de la vitamina B12 y el folato en la salud perinatal. *Gac Med Mex*. 2023 Mar 28;156(93).

Christensen B, Arbour L, Tran P, Leclerc D, Sabbaghian N, Platt R, et al. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet* [Internet]. 1999 May 21;84(2):151–7. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990521\)84:2<151::AID-AJMG12>3.0.CO;2-T](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(19990521)84:2<151::AID-AJMG12>3.0.CO;2-T)

Shields DC, Kirke PN, Mills JL, Ramsbottom D, Molloy AM, Burke H, et al. The “Thermolabile” Variant of Methylenetetrahydrofolate Reductase and Neural Tube Defects: An Evaluation of Genetic Risk and the Relative Importance of the Genotypes of the Embryo and the Mother. *The American Journal of Human Genetics* [Internet]. 1999 Apr;64(4):1045–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707629759>

Borycki AG, Li J, Jin F, Emerson CP, Epstein JA. Pax3 functions in cell survival and in pax7 regulation. *Development* [Internet]. 1999 Apr 15;126(8):1665–74. Available from: <https://journals.biologists.com/dev/article/126/8/1665/40666/Pax3-functions-in-cell-survival-and-in-pax7>

Blumenfeld Z, Siegler E, Bronshtein M. The early diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn* [Internet]. 1993 Sep;13(9):863–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8278316>

Bronshtein M, Bar-Hava I, Blumenfeld Z. Early second-trimester sonographic appearance of occipital haemangioma simulating encephalocele. *Prenat Diagn* [Internet]. 1992 Aug 21;12(8):695–8. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.1970120811>

Boduroğlu K, Alikasıfoğlu M, Anar B, Tunçbilek E. Association of the 677C-->T mutation on the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkish patients with neural tube defects. *J Child Neurol* [Internet]. 1999 Mar;14(3):159–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10190266>

Martínez Frías ML. Malformaciones congénitas asociadas al consumo de drogas ilegales. *Boletín de Teratología Clínica* [Internet]. 1999 [cited 2025 Mar 29];112(2):41–4. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.caib.es/sites/padib/f/90675&ved=2ahUKEwiAzsi_oLKMAxUVRjABHQ_HA6IQFnoECBUQAQ&usg=AOvVaw2hMdmTA6bete4yle9gPV1v

Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Maternal fever and birth outcome: A prospective study. *Teratology* [Internet]. 1998 Dec;58(6):251–7. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199812\)58:6<251::AID-TERA6>3.0.CO;2-L](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-9926(199812)58:6<251::AID-TERA6>3.0.CO;2-L)

Kirolos A, Vieira R, Calvert C, Griffiths E, Wood R. Trends in neural tube defects in Scotland in 2000–2021 prior to the introduction of mandatory folic acid fortification of non-wholemeal wheat flour: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2025 Mar 17;archdischild-2024-328295.



Broughan JM, Martin D, Higgins T, Swan G, Cullum A, Kurinczuk JJ, et al. Prevalence of neural tube defects in England prior to the mandatory fortification of non-wholemeal wheat flour with folic acid: a population-based cohort study. *Arch Dis Child*. 2024 Jan 22;109(2):106–12.

GOV.UK. Spina bifida: information for parents. 2025 [cited 2025 Apr 1]; Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/spina-bifida-information-for-parents/spina-bifida-information-for-parents>

Shine Charity. SAVE THE DATE! Spina Bifida Awareness Week 2024. 2024 [cited 2025 Apr 1]; Available from: <https://www.shinecharity.org.uk/news/news/post/280-save-the-date-spina-bifida-awareness-week-2024>

Stallings EB, Isenburg JL, Rutkowski RE, Kirby RS, Nembhard WN, Sandidge T, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2016–2020. *Birth Defects Res*. 2024 Jan 19;116(1).

Lam V, Sharma S, Spouge JL, Jordan IK, Mariño-Ramírez L. Landscape of racial and ethnic health disparities in the All of Us Research Program. *Database*. 2024 Aug 30;2024.

Centers for Disease Control and Prevention. Spina Bifida (Data & Statistics) [Internet]. [cited 2025 Apr 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/spina-bifida/data/index.html>

Holland Bloorview Kids Rehabilitation Hospital. Understanding Spina Bifida. In: A handbook about spina bifida and hydrocephalus [Internet]. 1998 [cited 2025 Apr 1]. Available from: <https://hollandbloorview.ca/sites/default/files/2019-03/Understanding%20Spina%20Bifida.pdf>

Spina Bifida and Hydrocephalus Association of BC. Spina Bifida and Hydrocephalus Association of BC. . 2024 Dec 19 [cited 2025 Apr 1]; Available from: <https://sci-bc.ca/resource/spina-bifida-and-hydrocephalus-association-of-bc/>

Health Infobase. Congenital Anomalies in Canada - Quick Facts. 2025 Mar.

Sinai Health. Five Facts About Spina Bifida. 2023 Jun 9 [cited 2025 Apr 1]; Available from: <https://www.sinaihealth.ca/news/five-facts-about-spina-bifida>

CanChild. Spina Bifida. 2025 [cited 2025 Apr 1]; Available from: <https://www.canchild.ca/en/diagnoses/spina-bifida>

Liu S, Evans J, MacFarlane AJ, Ananth C V., Little J, Kramer MS, et al. Association of maternal risk factors with the recent rise of neural tube defects in Canada. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019 Mar 28;33(2):145–53.

Phil Murphy, Desmond Martin, Michelle Penney, Mark Squires. Priority Congenital Anomalies in Newfoundland and Labrador [Internet]. 2022 Nov [cited 2025 Apr 1]. Available from: <https://storymaps.arcgis.com/stories/6ca80d1e0ef44bea8ad3c7d5eaddfa2d>

Bronberg R, Martinez J, Morales L, Ruderman A, Taire D, Ramallo V, et al. “Prevalence and secular trend of neural tube defects in fetal deaths in Argentina, 1994–2019.” *Birth Defects Res*. 2023 Nov 15;115(18):1737–45.

Sargiotto C, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Descriptive study on neural tube defects in Argentina. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015 Jun 8;103(6):509–16.

Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Prevalence of neural tube defects and estimation of cases averted in the post-fortification period in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2015 Dec 1;113(6):498–501.

Prevalence of neural tube defects and estimation of cases averted in the post-fortification period in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2015 Dec 1;113(6).

Bronberg R, Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Liascovich R. Birth prevalence of congenital anomalies in Argentina, according to socioeconomic level. *J Community Genet*. 2021 Jul;12(3):345–55.

Frey L, Hauser WA. Epidemiology of Neural Tube Defects. *Epilepsia*. 2003 Jun 9;44(s3):4–13.

Ren AG. Prevention of neural tube defects with folic acid: The Chinese experience. *World J Clin Pediatr*. 2015 Aug 8;4(3):41–4.

An Y, Shen Y, Ma Y, Wang H. Research needs for birth defect prevention and control in China in the genomic screening era. *BMJ*. 2024 Aug 30;e078637.

Wang D, Song Z, Zhang Y, Zhang L, Jin L, Ren A, et al. Prevalence and Trends of Birth Defects — Five Counties, Shanxi Province, China, 2003–2022. *China CDC Wkly*. 2023;5(36):797–803.

Wang D, Song Z, Zhang Y, Zhang L, Jin L, Ren A, et al. Prevalence and Trends of Birth Defects — Five Counties, Shanxi Province, China, 2003–2022. *China CDC Wkly*. 2023;5(36):797–803.

Wei W, Jiang W, Yang R, Cui W, Zhang L, Li Z. Analyzing the Trends and Causes of Birth Defects — Jinan City, Shandong Province, China, 2005–2022. *China CDC Wkly*. 2023;5(44):978–83.

Kidane M, Sime Y, Gashaw A, Chane G. Neural tube defects among new borns: a cross-sectional study. *Front Pediatr*. 2023 May 22;11.

Yu M, Gan L, Ma X, Ping ZG. [Declining Rate of Neural Tube Defects and Outcomes of Defective Infants in Shaanxi Province from 2003 to 2022]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2024 Aug;46(4):513–8.

Pozo-Palacios JC, Zamora G, Palacios E. Spatial Analysis of Birth Defects in Ecuador. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2024 Apr 30;12(2):63–9.

Abdelmageed S, Votoupal M, Lam SK, Garcia RM. Epidemiology and morbidity of spina bifida in Hispanic Americans: a systematic review. *BMJ Public Health*. 2024 Jun 23;2(1):e000746.

Mirabal-Beltran R, Monogue-Rines K, Riva K, Dube N, Donohue P. Hispanic Women's Perceptions of Neural Tube Defects and Folic Acid Supplementation: A Qualitative Study. *Womens Health Issues*. 2024;34(2):172–9.

Rai S, Singh R, Pandey S, Singh K, Shinde N, Rai S, et al. High incidence of neural tube defects in Northern part of India. *Asian J Neurosurg*. 2016 Dec 20;11(04):352–5.

Sinha A, P P, Chakraborty H, Barnwal RK, Sinha R. Burden of neural tube defects in India: a systematic review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*. 2024 Dec;40(12):4123–35.

Bhide P, Sagoo GS, Moorthie S, Burton H, Kar A. Systematic review of birth prevalence of neural tube defects in India. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 Jul 19;97(7):437–43.

Kancherla V, Randall P, Christianson AL, Malherbe HL. Status of prevention of neural tube defects post-folic acid fortification of cereal grains in South Africa. *Public Health Nutr.* 2024 Nov 29;27(1):e258.

Bojic U, Ehlers K, Ellerbeck U, Bacon CL, O'Driscoll E, O'Connell C, et al. Studies on the teratogen pharmacophore of valproic acid analogues: evidence of interactions at a hydrophobic centre. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 1998 Aug;354(2-3):289-99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299998004622>

Borycki AG, Mendham L, Emerson CP. Control of somite patterning by Sonic hedgehog and its downstream signal response genes. *Development.* 1998 Feb 15;125(4):777-90.

Lakshmi A V, Ramalakshmi BA. Effect of pyridoxine or riboflavin supplementation on plasma homocysteine levels in women with oral lesions. *Natl Med J India* [Internet]. 1998;11(4):171-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808973>

Huang HY, Chen HL, Feng LP. Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2017 Mar;11(2):188-97.

Monteagudo A. Exencephaly-anencephaly Sequence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Dec 1;223(6):B5-8.

Wilkins-Haug L, Freedman W. Progression of exencephaly to anencephaly in the human fetus—an ultrasound perspective. *Prenat Diagn.* 1991 Apr 21;11(4):227-33.

CARTER CO. Clues to the Aetiology of Neural Tube Malformations*. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1974 Dec 12;16(s32):3-15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.1974.tb03442.x>

Blumfeld Z, Siegler E, Bronstein M. The Early Diagnosis of Neural Tube Defects. *Prenat Diagn.* 1993;13:863-71.

Brock DJH, Sutcliffe RG. ALPHA-FETOPROTEIN IN THE ANTENATAL DIAGNOSIS OF ANENCEPHALY AND SPINA BIFIDA. *The Lancet* [Internet]. 1972 Jul;300(7770):197-9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673672916340>

ACOG Practice Bulletin. Neural Tube Defects. [Internet]. 187; 2020. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2017/12/neural-tube-defects>

World Health Organization. Periconceptional folic acid supplementation to prevent neural tube defects. *WHO Guidelines* [Internet]. 2021 [cited 2025 May 12]; Available from: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/folate-periconceptional>

Dawson E, Evans D, Van Hook J. Amniotic Fluid B12 And Folate Levels Associated with Neural Tube Defects. *Am J Perinatol.* 1998 Mar 4;15(09):511-4.

Huang YS, Lussier EC, Olisova K, Chang YC, Ko H, Chang TY. Prenatal ultrasound diagnosis of neural tube defects in the era of intrauterine repair – Eleven years' experiences. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Mar;60(2):281-9.

Melekoglu R, Eraslan S, Celik E, Simsek Y. Perinatal and Neonatal Outcomes of Patients Who Were Diagnosed with Neural Tube Defect in Midtrimester Fetal Ultrasound Scan and Refused Request for Termination of Pregnancy. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1-6.



Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009 Mar 20;23(2):116–24.

Pruitt Evans S, Ailes EC, Kramer MR, Shumate CJ, Reefhuis J, Insaf TZ, et al. Neighborhood Deprivation and Neural Tube Defects. *Epidemiology*. 2023 Nov 1;34(6):774–85.

Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the First Occurrence of Neural-Tube Defects by Periconceptional Vitamin Supplementation. *New England Journal of Medicine*. 1992 Dec 24;327(26):1832–5.

Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of Neural-Tube Defects with Folic Acid in China. *New England Journal of Medicine*. 1999 Nov 11;341(20):1485–90.

Wiznitzer A, Ayalon N, HersHKovitz R, Khamaisi M, Reece EA, Trischler H, et al. Lipoic acid prevention of neural tube defects in offspring of rats with streptozocin-induced diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jan;180(1):188–93.

Greene NDE, Leung KY, Gay V, Burren K, Mills K, Chitty LS, et al. Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2016 Mar 28;115(6):974–83. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114515005322/type/journal_article

Çelik Kavak E, Kacar E, Kavak SB, Bulmus O, Serhatlioglu I, Tektemur A. Myoinositol Causes Myometrial Contractions in Isolated Non-Pregnant Rat Myometrium. *Eastern Journal Of Medicine*. 2018;23(2):65–70.

Cavalli P, Tonni G, Grosso E, Poggiani C. Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Nov 28;91(11):962–5.

Hibbard BM. THE ROLE OF FOLIC ACID IN PREGNANCY*. *BJOG*. 1964 Aug 23;71(4):529–42.

Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child*. 1976 Dec 1;51(12):944–50.

Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *BMJ*. 1981 May 9;282(6275):1509–11.

MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The Lancet*. 1991 Jul;338(8760):131–7.

Institute of Medicine (US). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. [Internet]. National Academies Press (US), editor. Washington (DC), US: National Academy Press; 2000 [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114302/>

Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM, Shaw GM, Canfield MA, Waller DK, et al. Neural Tube Defects and Maternal Folate Intake Among Pregnancies Conceived After Folic Acid Fortification in the United States. *Am J Epidemiol*. 2008 Oct 8;169(1):9–17.



CDC. Use of supplements containing folic acid among women of childbearing age. [Internet]. United States; 2008 [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5701a3.htm>

Wehby G, Félix T, Goco N, Richieri-Costa A, Chakraborty H, Souza J, et al. High Dosage Folic Acid Supplementation, Oral Cleft Recurrence and Fetal Growth. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Feb 4;10(2):590–605.

Food and Drug Administration. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; folic acid. [Internet]. United States; 1996 [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/04/15/2016-08792/food-additives-permitted-for-direct-addition-to-food-for-human-consumption-folic-acid>

Gulati S, Brody LC, Banerjee R. Posttranscriptional Regulation of Mammalian Methionine Synthase by B12. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Jun;259(2):436–42.

Brouwer IA, van Dusseldorp M, West CE, Meyboom S, Thomas CMG, Duran M, et al. Dietary Folate from Vegetables and Citrus Fruit Decreases Plasma Homocysteine Concentrations in Humans in a Dietary Controlled Trial. *J Nutr*. 1999 Jun;129(6):1135–9.

Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn*. 2009 Apr 19;29(4):402–11.

Smith AD, Wald NJ, Cuckle HS, Stirrat GM, Bobrow M, Lagercrantz H. AMNIOTIC-FLUID ACETYLCHOLINESTERASE AS A POSSIBLE DIAGNOSTIC TEST FOR NEURAL-TUBE DEFECTS IN EARLY PREGNANCY. *The Lancet*. 1979 Mar;313(8118):685–8.

Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015 Jun;37(6):534–49.

Shaikh F, Sanadhya M, Kaleem S, Verma T, Jayaraj RL, Ahmad F. Critical appraisal on neural tube defects and their complexities. *Pediatrics and Neonatology*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2025.