



## DEFECTOS CONGÉNITOS DEL SISTEMA NERVIOSO. FOLLETO COMPLEMENTARIO

**Autores:** Dr. Luis Mario Garcés Olivé<sup>1</sup>, Dra. Carmen Elena Ferrer Magadán<sup>2</sup>, Lic. Yolexis Bello Núñez<sup>3</sup>, Dra. Hilda Peña Fernández<sup>4</sup>.

- <sup>1</sup> Especialista de Primer Grado en MGI. Especialista de Primer Grado en Embriología. Profesor Asistente. Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma, Granma, Cuba.
- <sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en MGI. Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. Especialista de Segundo Grado en Histología. Profesora Auxiliar. Investigadora agregada, Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma, Granma, Cuba.
- <sup>3</sup> Licenciada en Enfermería. Profesora Asistente. Policlínico No 2: Ángel Ortiz Vázquez, Granma, Cuba
- <sup>4</sup> Especialista de Primer Grado en Embriología. Profesor Asistente. Investigadora agregada. Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma, Granma, Cuba.

Correo electrónico del primer autor (Autor principal):

[olive@infomed.sld.cu](mailto:olive@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

Introducción: El sistema nervioso ha ido adquiriendo a lo largo del desarrollo filogenético, un alto grado de especialización, a partir de la irritabilidad, una de las propiedades fundamentales de la materia viva. Tal como otras estructuras del organismo en formación, el desarrollo del sistema nervioso puede ser blanco de alteraciones que se traducen en malformaciones congénitas. Estas pueden ser producidas por causas del 10% de todas las malformaciones y, al menos, la mitad de estas genéticas, ambientales, o multifactoriales. Las malformaciones del SNC representan alrededor son evidentes al nacimiento. **Objetivo:** Describir los defectos congénitos del sistema nervioso con énfasis en las bases embriológicas, así como los mecanismos morfogenéticos relacionados con su aparición. **Materiales y métodos:** Dada la complejidad del tema y la necesidad de unificar y actualizar criterios respecto, se realizó una revisión bibliográfica actualizada y se trabajó en equipo con el colectivo de profesores de Ciencias Morfológicas. **Resultados y discusión:** Se obtuvo un folleto complementario, para las carreras de Medicina y Estomatología. **Conclusiones:** El sistema nervioso ha ido adquiriendo a lo largo del desarrollo filogenético un alto grado de especialización. Las malformaciones del SNC representan alrededor del 10%



de todas las malformaciones y al menos, la mitad de estas son evidentes al nacimiento. Debido a la complejidad de su evolución embriológica, es frecuente el desarrollo anómalo del encéfalo y la médula espinal, originado por factores genéticos o ambientales y en la mayoría de los casos por la herencia multifactorial.

**Palabras clave:** Sistema Nervioso; defectos congénitos; folleto complementario.

## INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso ha ido adquiriendo a lo largo del desarrollo filogenético, un alto grado de especialización, a partir de la irritabilidad, una de las propiedades fundamentales de la materia viva. El sistema nervioso relaciona al organismo con su medio, además de relacionar entre sí las diferentes partes del individuo. Es pues, un sistema integrador en todas sus funciones.<sup>(1-4)</sup>

Pavlov definió el sistema nervioso como...“ un instrumento de relaciones de una complejidad y precisión indescriptibles; es el enlace de las múltiples partes del organismo entre sí y del organismo como sistema de máxima complejidad, con el número infinito de influencias exteriores.”

En este tema se presentan algunas de las cuestiones fundamentales del proceso que lleva a la formación del sistema nervioso. Este proceso del desarrollo del sistema nervioso es una expresión más del programa genético que dirige la formación del organismo y como tal, comienza muy pronto en la vida embrionaria.<sup>(3-5)</sup>

Desde el momento de la concepción y hasta el nacimiento, el embrión (y posteriormente el feto) experimenta un proceso constante de crecimiento y diferenciación. Durante este período, el sistema nervioso adquiere una organización general, que se irá puliendo durante la infancia, en interacción con el ambiente, hasta adquirir una configuración precisa, madura. El tema presenta los acontecimientos que llevan a que el sistema nervioso adquiera su estructura característica (morfogénesis) y las fases que intervienen en el proceso que configura esa organización inicial en el período prenatal.<sup>(4,5)</sup>

Tal como otras estructuras del organismo en formación, el desarrollo del sistema nervioso puede ser blanco de alteraciones que se traducen en malformaciones congénitas. Estas pueden ser producidas por causas genéticas, ambientales, o multifactoriales. Las malformaciones del SNC representan alrededor del 10% de todas las malformaciones y, al menos, la mitad de estas son evidentes al nacimiento. Debido a lo prolongado del período de desarrollo del sistema nervioso, que se extiende desde el día 17-18 de vida intrauterina, hasta más allá del nacimiento, este puede ser dañado por noxas ambientales. El tipo y grado de malformaciones que se produce está en relación en que la noxa actúa.<sup>(6-8)</sup>



La adquisición de conocimientos del estudiante de medicina y estomatología sobre las alteraciones del sistema nervioso, así como las características morfológicas del mismo es de gran importancia para su formación integral.

Dada la complejidad del tema y la necesidad de unificar y actualizar criterios respecto al contenido tratado en las diferentes bibliografías revisadas decidimos realizar de conjunto con el colectivo de profesores de la asignatura el presente folleto complementario, para las carreras de medicina y estomatología con el objetivo de Describir los defectos congénitos del sistema nervioso con énfasis en las bases embriológicas, así como los mecanismos morfogenéticos relacionados con su aparición.

**Objetivo:** Describir los defectos congénitos del sistema nervioso con énfasis en las bases embriológicas, así como los mecanismos morfogenéticos relacionados con su aparición.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una investigación de tipo cualitativa en la Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley de Manzanillo, Granma.

Dada la complejidad del tema y la necesidad de unificar y actualizar criterios respecto, se realizó una revisión bibliográfica actualizada y se trabajó en equipo con el colectivo de profesores de Ciencias Morfológicas.

## **DESARROLLO**

### **Etiopatogenia**

Las malformaciones del SNC representan alrededor del 10% de todas las malformaciones y, al menos, la mitad de estas son evidentes al nacimiento. Los defectos del tubo neural son mucho más frecuentes en embriones que en recién nacidos, y se cree que más de 90% de embriones afectados se pierden durante el período embrionario.<sup>(6,7)</sup>

En los humanos, los virus de la rubéola y citomegalovirus, los rayos x, la hipoxia, y los trastornos hereditarios y cromosómicos (ejemplo trisomías) son los más importantes en la producción de estas afectaciones.

Alrededor del 95% de estos son la espina bífida y la anencefalia. La prevalencia de los defectos del tubo neural varía de 1 a 5 por 1000 nacidos vivos y el índice de ocurrencia es aproximadamente de 3 %.

### **Diagnóstico prenatal**

Para el diagnóstico prenatal, los métodos principales utilizados para la detección de los defectos del tubo neural, especialmente para la detección de los defectos del tubo neural, especialmente para la anencefalia y espina bífida abierta son la ultrasonografía y la evaluación de alfafetoproteína en el suero materno y en el líquido amniótico.



La alfafetoproteína es producida inicialmente por el saco vitelino pero muy pronto es sustituida por el hígado. Entra al líquido amniótico por medio de la orina fetal y es extraída por ingestión fetal y digestión intestinal. Una comunicación directa o indirecta, entre el líquido cefalorraquídeo y el líquido amniótico, ocurre en la espina bífida y en la anencefalia.

Si ocurre alguna malformación, el resultado de la prueba diagnóstica de la prueba diagnóstica de alfafetoproteínas, que se realiza en el líquido amniótico y en el suero materno, es de niveles más altos de lo normal. Por lo esto se puede diagnosticar prenatalmente.<sup>(9-12)</sup>

### **Prevención**

Una dieta materna mejorada y preparaciones multivitamínicas se recomiendan para la prevención de defectos del tubo neural. Además, a causa de que los cambios metabólicos del folato son considerados como factor importante de defectos del tubo neural, se recomienda actualmente la administración de ácido fólico (4mg por día) durante las etapas de embarazo y antes del embarazo.

### **Malformaciones congénitas del sistema nervioso**

Tal como otras estructuras del organismo en formación, el desarrollo del sistema nervioso puede ser blanco de alteraciones que se traducen en malformaciones congénitas. Estas pueden ser producidas por causas genéticas, ambientales, o multifactoriales.<sup>(13-15)</sup>

Debido a lo prolongado del período de desarrollo del sistema nervioso, que se extiende desde el día 17-18 de vida intrauterina, hasta más allá del nacimiento, este puede ser dañado por noxas ambientales. El tipo y grado de malformaciones que se produce está en relación en que la noxa actúa.

El período crítico del desarrollo de cada sistema orgánico en el cual se origina la mayor proliferación y diferenciación celulares éste. De este modo, el tipo y el grado de las malformaciones que se presenta durante la tercera o cuarta semanas del desarrollo del sistema nervioso, es diferente a las veinticuatro o treinta semanas.<sup>(16-20)</sup>

### **Clasificación de los defectos congénitos**

- **Defectos de cierre del tubo neural:** Exencefalia y Meroanencefalia, Meningocele, Mielomeningocele, Espina bífida, Malformación de Arnold Chiari.
- **Defectos en la diferenciación y crecimiento de los hemisferios cerebrales:** Microcefalia, Macrocefalia, Hidranencefalia, Holoprosencefalia, Agenesia el cuerpo calloso, Lisencefalia.
- **Defectos del desarrollo óseo:** fisuras en el hueso y craneosinostosis.



- **Defectos del desarrollo del tronco encefálico:** Ausencia de núcleos craneales y de sus nervios.
- **Defectos de la producción y/o circulación del líquido cerebroespinal:** Hidrocefalia.
- **Histogénesis anormal de la corteza cerebral:** Retraso mental, Parálisis cerebral, Idiocia cerebral.

### **Defectos del tubo neural al nivel de la médula espinal**

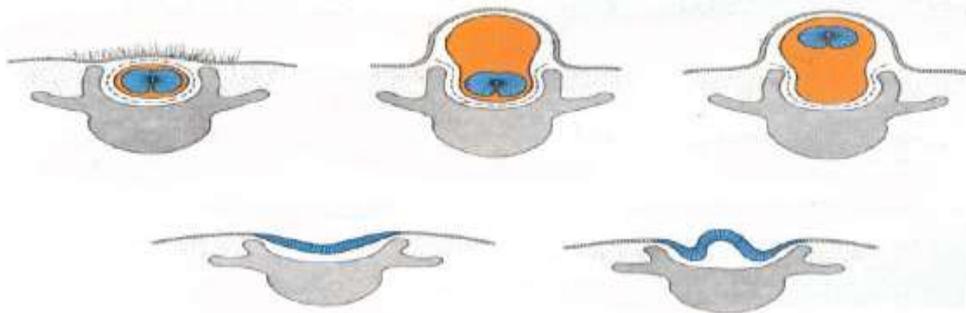
**La espina bífida** es una separación o división de los arcos vertebrales, y puede comprender el tejido nervioso subyacente o no. La frecuencia de defectos graves del tubo neural es de uno por cada 1.000 nacimientos, aproximadamente, aunque varía en diferentes poblaciones.

**En la espina bífida oculta** el defecto de los arcos vertebrales está cubierto por piel y no compromete el tejido nervioso subyacente. Se observa en la región lumbosacra (L5 a SI) y por lo general el sitio está indicado por un penacho de pelo que cubre la región afectada. El defecto consiste en la falta de fusión de los arcos vertebrales y se encuentra en un 10%, aproximadamente, de personas normales en otros aspectos.

**La espina bífida quística** representa un defecto del tubo neural grave, en éste el tejido nervioso o las meninges, o ambos, hacen protrusión a través de un defecto de los arcos vertebrales y de la piel para formar un saco semejante a un quiste. La mayoría de estos defectos se localizan en la región lumbosacra y provocan déficit neurológico, aunque por lo común no están acompañados de retardo mental.

En algunos casos, solamente las meninges llenas de líquidos sobresalen a través del defecto (espina bífida quística con meningocele); en otros hay tejido nervioso incluido en el saco (espina bífida quística con mielomeningocele).

En ocasiones los pliegues neurales no se elevan y persisten en la forma de una masa aplanada de tejido nervioso (espina bífida con mielosquisis o raquisquisis).



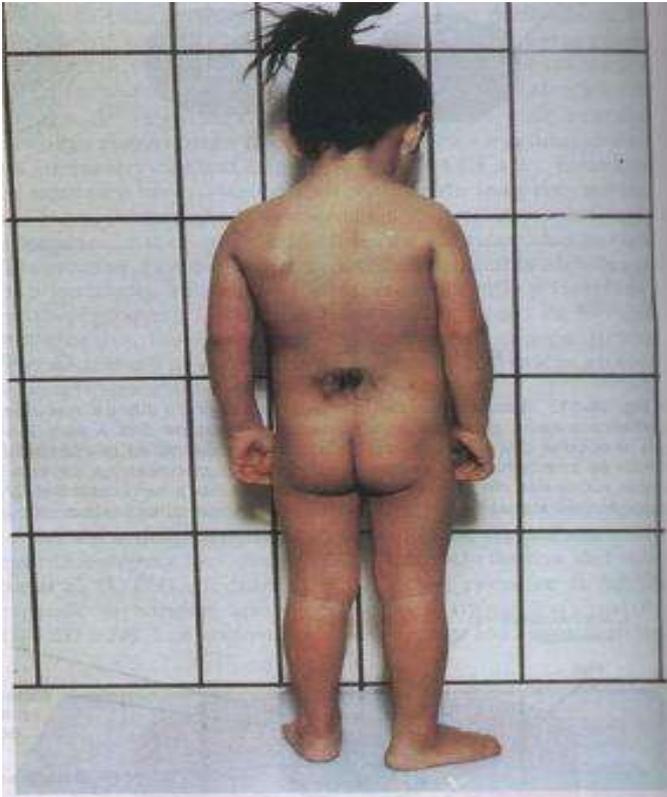
### **Variedades de espina bífida**

La hidrocefalia se desarrolla en prácticamente cada uno de los casos de espina bífida quística porque la médula espinal está anclada en la columna vertebral. Como la columna vertebral aumenta su longitud, al estar anclada arrastra el cerebelo dentro del agujero magno, obstruyendo el flujo del líquido cefalorraquídeo.

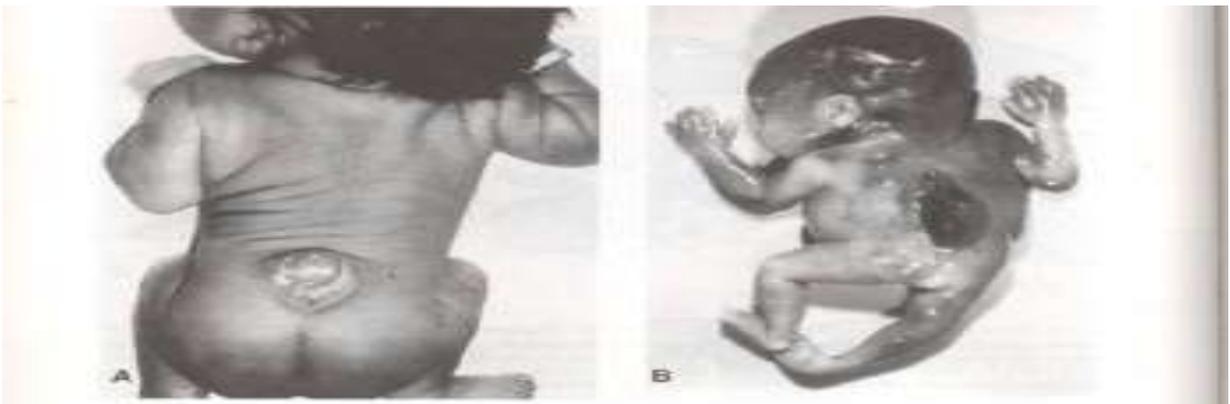
Es posible diagnosticar la espina bífida quística antes del nacimiento por medio de ecografía y por la determinación de los niveles de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) en el suero materno y en el líquido amniótico.

Hacia la duodécima semana de gestación ya pueden verse las vértebras y en estas circunstancias es posible detectar defectos del cierre de los arcos vertebrales.

Un nuevo tratamiento para los defectos es efectuar una cirugía dentro del útero a las 28 semanas de gestación, aproximadamente. Se expone al feto mediante una cesárea, se repara el defecto, y luego se le vuelve a colocar en el útero. Los resultados preliminares indican que este procedimiento reduce la incidencia de hidrocefalia, mejora el control intestinal y de la vejiga y además, incrementa el desarrollo motor de los miembros inferiores.



### **Espina bífida oculta**



Espina bífida quística (con mielomeningocele) Espina bífida con mielosquisis o raquisquisis



## Defectos del tubo neural en el encéfalo

### Hidrocefalia

La hidrocefalia está dada por la acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo en el sistema ventricular lo que da lugar a un agrandamiento de los ventrículos laterales y la eventual destrucción de la corteza cerebral. La hidrocefalia puede tener causa viral, siendo un ejemplo la infección viral o toxoplasmosis o posnatal, como por ejemplo la neoplasia. Algunos casos son familiares. Los ventrículos están siempre aumentados en tamaño, con marcado agrandamiento de la cabeza poco antes del nacimiento. La anomalía se puede aliviar con un cortocircuito del líquido cefalorraquídeo del sistema ventricular a la cavidad peritoneal o dentro de la aurícula derecha. La hidrocefalia se subdivide en dos tipos principales: no obstructiva y obstructiva.

- a) **Hidrocefalia no obstructiva:** se refiere a un agrandamiento relativo de los ventrículos y de los espacios subaracnoideos, causados por pérdidas de tejido cerebral.
- b) **Hidrocefalia obstructiva:** es la que se asocia con deterioro de la circulación o de la absorción de líquido cefalorraquídeo. Se subdivide en comunicante y no comunicante.
- **Hidrocefalia comunicante:** se refiere a un acceso libre al espacio subaracnoideo, aunque una obstrucción ocurre fuera del sistema ventricular. Las causas incluyen infección (por ejemplo, citomegalovirus o Toxoplasmosis) y hemorragia intracraneal.

**Hidrocefalia no comunicante:** se refiere a falta de comunicación entre el sistema ventricular y el espacio subaracnoideo, ambas craneal y espinal. La obstrucción es más frecuente en el acueducto de Silvio, pero puede estar en el cuarto ventrículo o sus aperturas. Aunque la causa de la estenosis del acueducto es por lo general desconocida, puede resultar de gliosis, inflamación o neoplasia.

Como se explicó anteriormente la estenosis del acueducto de Silvio es la forma más común de hidrocefalia obstructiva y que resulta de un estrechamiento del mismo. Esta puede ser producida por una condición genética recesiva ligada al X, la hemorragia intraventricular, la infección intrauterina, masas que comprimen el tejido nervioso (neoplasia, quiste, aneurisma de la vena de Galeno, papiloma del plexo coroideo) pueden ser también causas de hidrocefalia.

El diagnóstico puede hacerse en el III trimestre, aunque puede ser después del nacimiento. El diagnóstico ecográfico se lo realiza ya a partir del II trimestre y por consiguiente permite evaluar y reevaluar con el paso de las semanas la dilatación, si es severa o no y si es progresiva o no.



**La Exencefalia y meroanencefalia (anencefalia)** se caracterizan por la falta de cierre del tubo neural. Por esta razón no se forma la bóveda del cráneo (acráneo o craneosquisis), lo cual deja al descubierto el cerebro malformado. Más adelante, este tejido degenera y queda una masa de tejido necrótico. Este defecto se conoce como meroanencefalia, (anencefalia) debido a que el tronco encefálico se mantiene intacto. Dado que el feto carece del mecanismo de control para la deglución, los dos últimos meses del embarazo se caracterizan por polihidramnios.

La anomalía se identifica fácilmente por medio de la radiografía del feto, dado que falta la bóveda craneana. La meroanencefalia es una anomalía común y se observa con una frecuencia cuatro veces mayor en mujeres que en varones.



Feto anencefálico caracterizado por ausencia de la bóveda craneana y del cerebro.

**EL meningocele, el meningoencefalocelo y el meningoencefalocelo** son variedades del **encefalocelo**. Estas malformaciones se producen debido a un defecto de osificación de los huesos del cráneo (cráneo bífido).



El hueso que resulta afectado con mayor frecuencia es la porción escamosa del occipital, que puede faltar por completo o parcialmente, otras localizaciones son parietales, parieto-occipitales y frontonasales.

Si el orificio del occipital es pequeño sólo sobresalen las meninges (meningocele craneal), pero cuando el orificio es sacro meníngeo considerable, pueden penetrar partes del cerebro incluso del sistema ventricular en el a través del orificio óseo. Estas dos malformaciones se conocen como meningoencefalocele y meningoencefalocele respectivamente.

Según la naturaleza del tejido que protuye, estas malformaciones se pueden asociar a trastornos, y las circunstancias mecánicas pueden producir una hidrocefalia secundaria en algunos casos.



**Meningoencefalocele occipital**



**Encefalocele Frontonasal**

**La microcefalia** es un trastorno relativamente poco frecuente que se caracteriza por la falta de desarrollo del encéfalo y del cráneo. Como el tamaño del cráneo depende del crecimiento del cerebro, el defecto básico reside en el desarrollo encefálico. La microcefalia primaria (a diferencia de la secundaria microcefalia secundaria) es causada por una disminución del número de neuronas que se forman en el cerebro fetal.



La etiología es variada y puede ser causada por factores genéticos (autosómica recesiva) o puede ser causada por factores medioambientales como, radiación en la madre, anoxia perinatal, trisomía 21 (síndrome de Down), la toxoplasmosis fetal puede causar calcificación precoz cerebral y de los huesos del cráneo y la exposición a drogas. Generalmente se acompaña de retardo mental. El cierre prematuro de las suturas del cráneo puede ser otra probable causa.



### **Microcefalia**

**La macrocefalia o megalencefalia:** El cerebro pesa más de 1800 gramos. Se observa en individuos de inteligencia notoria pero también en otros con retraso mental grave, acompañándose de defectos de estructuras subyacentes como patrones anómalos de circunvoluciones.

También puede ser causada por un depósito anormal de sustancia en el parénquima cerebral que se ve asociada a enfermedades metabólicas tales como la de Tay Sachs (Mucopolisacaridosis). Al examen físico se constata aumento de tamaño de la cabeza, por aumento de masa cerebral con retardo motor, hipotonía y se hereda con carácter autonómico dominante.

**Hidranencefalia** En esta malformación el tronco encefálico se encuentra intacto y el resto del encéfalo está lleno de líquido cerebroespinal, hay ausencia casi completa de los hemisferios cerebrales, representados por sacos membranosos con restos de corteza frontal, temporal, y occipital dispuestos por su superficie, el tronco cerebral y el diencefalo están relativamente conservados. Aunque se desconoce su causa se piensa que se debe a una obstrucción del flujo de la arteria carótida durante la vida fetal. Clínicamente se caracteriza por un crecimiento acelerado en el período postnatal.

**Lisencefalia:** Es causada por alteraciones de la migración o la histogénesis de determinadas regiones del cerebro, se caracteriza por un cerebro de superficie lisa en lugar de tener las circunvoluciones y surcos del cerebro normal. La base de este



defecto macroscópico es una alteración en la formación de capas de las neuronas corticales, similar a la descrita en los ratones *reeler*. Actualmente se considera que al menos una mutación de cinco genes puede afectar en los humanos, la migración de las neuronas hacia el córtex. Es frecuente el retraso mental, que se puede atribuir a muchas causas, tanto genéticas como ambientales. El momento en que se produce esta lesión cerebral puede ser al final del período fetal.

**Holoprosencefalia:** Malformación grave y relativamente frecuente, se debe a factores genéticos y ambientales como la diabetes materna y teratógenos como el alcohol que pueden destruir las células del disco embrionario en la tercera semana del desarrollo y afectar la formación del prosencéfalo, por lo que se produce una pérdida de las estructuras de la línea media a nivel del encéfalo y de la cara. En varios casos los ventrículos laterales se fusionan en una sola vesícula telencefálica.

Esta anomalía es heterogénea e incluye formas autosómicas y recesivas. Puede ser parte también de síndromes monogénicos. La trisomía 13 y 18 puede estar asociada. Los medicamentos antiepilépticos pueden actuar como teratógenos. Las mutaciones del *Shh*, gen que regula el establecimiento de la línea media ventral en el SNC, resulta en algunas formas de holoprosencefalia. Esta última es mucho más frecuente en embriones que en recién nacidos, y se piensa que más de 90% de los embriones afectados se pierden durante el período embrionario.

La **biosíntesis defectuosa de colesterol** es también otra causa y lleva al síndrome de **Smith-Lemli-Opitz**. Estos niños presentan defectos craneofaciales y de los miembros y el 5% presentan holoprosencefalia.



**Holoprosencefalia**



**Malformación de Arnold-Chiari:** descrita por Cleland en 1833, es un desplazamiento caudal y herniación de las estructuras cerebelosas y médula, incluyendo la porción caudal del cuarto ventrículo a través del foramen magnum. La malformación de Arnold-Chiari se presenta de manera virtual en cada caso de espina bífida quística y está asociada con frecuencia con hidrocefalia.

**Retardo mental:** puede, aun en casos severos, no estar asociados con anomalías cerebrales morfológicamente. El retardo mental puede resultar de anomalías genéticas (síndrome de Down y de Klinefelter) o de exposición a teratógenos (malnutrición y saturnismo) o a agentes infecciosos (rubéola, citomegalovirus, y toxoplasmosis) u otras causas como fenilcetonuria y cretinismo. La deficiencia de iodo es una causa importante prevenible a causa de que el iodo es necesario para el desarrollo del cerebro, así como para la función de la glándula tiroides. Pero la causa líder del retardo mental es, sin dudas, el abuso materno del alcohol.

## CONCLUSIONES

El sistema nervioso ha ido adquiriendo a lo largo del desarrollo filogenético un alto grado de especialización. Las malformaciones del SNC representan alrededor del 10% de todas las malformaciones y, al menos, la mitad de estas son evidentes al nacimiento. Debido a la complejidad de su evolución embriológica, es frecuente el desarrollo anómalo del encéfalo y la médula espinal, originado por factores genéticos o ambientales y en la mayoría de los casos por la herencia multifactorial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moore K, Persaud VN, Torchia M. Sistema nervioso central. En: Embriología clínica. 9ª ed. España: Elsevier; 2013. p 389-426.
2. Langman J, Sadler TW. Sistema nervioso. En: Embriología médica con orientación clínica. 10ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p 398-442.
3. Valdés A, Pérez HM, García RE, López A. Sistema nervioso. En: Embriología Humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p.213- 243.
4. Carlson BM. Embriología Humana y Biología del desarrollo. 4ª ed. España: Editorial Elsevier; 2009.p 239-281.
5. Damaini J, Olivera H, Núñez N, Dovale A. Generalidades del sistema Nervioso. En: Morfofisiología II. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias



- Médicas; 2016.p 1- 18.
6. Yanes Calderón M, Mesa Suárez M, Marrero Escobedo D. Defecto del tubo neural. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2020 [citado 26 Feb 2020]; 43(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/154/120>
  7. Organismo Público Descentralizado Salud de Tlaxcala. Manual de procedimientos de vigilancia epidemiológica de Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales (DTN-CNF) [Internet]. México: TLAXCALA; 2020 [citado 26 Feb 2020]. Disponible en: [http://www.saludtlax.gob.mx/documentos/organizacion/ManualesProcedimientos/4 MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL Y CRANEOFACIALES.pdf](http://www.saludtlax.gob.mx/documentos/organizacion/ManualesProcedimientos/4%20MANUAL%20DE%20PROCEDIMIENTOS%20DEFECTOS%20DEL%20TUBO%20NEURAL%20Y%20CRANEOFACIALES.pdf)
  8. Martínez Sanjuan M. Defectos del tubo neural y su prevención [Internet]. España: Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED); 2019 [citado 26 Feb 2019]. Disponible en: <http://www.cep-pie.org/wp-content/uploads/2017/03/4-Art%C3%ADculo-2-Completo.pdf>
  9. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica. Prevención y Detección de la Anencefalia [Internet]. México D. F: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2020 [citado 26 Feb 2020]. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-771-15/ER.pdf>
  10. Quispe Laura MG. Espina Bífida. Rev. Act. Clin. Med [Internet]. 2019 [citado 26 Feb 2019]; 45(7): [aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v45/v45a07.pdf>
  11. Ordoñez Vázquez A, Suarez Obando F. Defectos del tubo neural y del ácido fólico: recorrido histórico de una intervención preventiva altamente efectiva. História, Ciências, Saúde – Manguinhos [Internet]. 2020 [citado 26 Feb 2020]; 22(4): [aprox. 15p.]. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v22n4/0104-5970-hcsm-S0104-59702015005000002.pdf>
  12. Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Prevalencia de defectos del tubo neural y estimación de casos evitados posfortificación en Argentina. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2019 [citado 26 Feb 2019]; 113(6): [aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v113n6/v113n6a08.pdf>
  13. Romero Portelles LC, Orive Rodríguez NM, Reyes Reyes E, Llanes Machado ER, Peña Mancebo O. Caracterización de los defectos del tubo neural en embarazadas de Las Tunas, estudio de cuatro años. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2020 [citado 26 Feb 2020]; 41(5): [aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/708/pdf\\_287](http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/708/pdf_287)
  14. Taboada Lugo N, Mollineda Trujillo A, Herrera Martínez M, Algora



- Hernández AE, Noche González G, Noa Machado MD.  
Niveles séricos de zinc y cobre en madres con descendencia afectada por defectos del tubo neural. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2019 [citado 26 Feb 2019]; 89(3): [aprox. 11 p.]. Disponible en:  
<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/254/133>
15. Medina ML, Quintero JC, Posso Gomez J, Pachajoa H. Encefalocele frontonasal, reporte de un caso con diagnóstico prenatal. Rev Cubana Obst Ginecol [Internet]. 2020[citado 26 Feb 2020]; 42(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en:  
<http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/45/23>
  16. Robén López R, López Torres V, González Tase RV, Camps Arjona AG. Caracterización clínico-epidemiológica de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central, provincia Granma. MULTIMED [Internet]. 2013 [citado 26 Feb 2018]; 17(4): [aprox. 15p.]. Disponible en:  
<http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/324/455>
  17. Muñoz Callol JL, Silva González GK, Rodríguez Peña Y, Carcases Carcases E, Romero Portelles LC. Incidencia prenatal de los defectos congénitos en Las Tunas. Rev Electrón Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2019 [citado 26 Feb 2019]; 40(5): [aprox. 6p.]. Disponible en:  
[http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/62/html\\_39](http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/62/html_39)
  18. Viñals F, Quiroz G. DETECCIÓN PRENATAL DE ANOMALÍAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. REV. MED. CLIN. CONDES [Internet]. 2020 [citado 26 Feb 2020]; 25(6): [aprox. 3p.]. Disponible en:  
[https://www.clinicalascondes.cl/Dev\\_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/6%20Nov/08-vinals.pdf](https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/6%20Nov/08-vinals.pdf)
  19. Gutiérrez Pérez ET, Guerra Rodríguez I, Meneses Foyo AL. Anencefalia, un hallazgo ultrasonográfico. Informe de caso. Acta méd centro [Internet]. 2019 [citado 26 Feb 2019]; 11(3): [aprox. 6p.]. Disponible en:  
<http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/305/1055>
  20. Otayza F. Cirugía fetal del Mielomeningocele. REV. MED. CLIN. CONDES [Internet]. 2019 [citado 26 Feb 2019]; 26(4): [aprox. 9p.]. Disponible en:  
[https://ac.els-cdn.com/S0716864015000929/1-s2.0-S0716864015000929-main.pdf?\\_tid=42f55630-13bf-45d7-9951-3f1f92cc9a66&acdnat=1527517808\\_cab7d10ba0e2d2050df24fadf7649193](https://ac.els-cdn.com/S0716864015000929/1-s2.0-S0716864015000929-main.pdf?_tid=42f55630-13bf-45d7-9951-3f1f92cc9a66&acdnat=1527517808_cab7d10ba0e2d2050df24fadf7649193)

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.