

Aspectos clínicos y sociodemográficos de pacientes portadores de Mielomeningocele

Clinical and sociodemographic aspects of patients with Myelomeningocele

José Arroyo^a, Danitza Campos^a, Pablo Alarcón^a, José Suazo^b, Luis Aldana^c,
Andrea Solervicens^d, Pablo Vejar^e, Gustavo Parada^f, Rosa Pardo^{a,g}

^aSección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago. Chile.

^bInstituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^cInstituto Teletón Concepción. Concepción, Chile.

^dInstituto Teletón Valdivia. Valdivia, Chile.

^eInstituto Teletón Iquique. Iquique, Chile.

^fInstituto Teletón Antofagasta. Antofagasta, Chile.

^gCorporación Espina Bífida Chile (CORPEB).

Recibido: 21 de junio de 2024; Aceptado: 9 de octubre de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

En Chile nacen alrededor de 100 niños con MMC al año tras la estrategia de salud pública de fortificación de la harina de trigo con ácido fólico iniciada por el Ministerio de Salud en enero de 2000. Sin embargo, no existen series chilenas que describan tanto las características sociodemográficas como clínicas de pacientes con MMC y sus familias que permitan orientar nuevas intervenciones para mejorar su calidad de vida.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Esta investigación muestra que existe una baja tasa de diagnóstico prenatal (63,5%), reparación in útero del MMC (15%) y uso de suplementación con ácido fólico (12%) en la cohorte estudiada, mientras que los otros parámetros evaluados en este estudio obtuvieron resultados muy similares a lo reportado en la literatura internacional.

Resumen

El mielomeningocele (MMC) es una de las anomalías congénitas más común en humanos, teniendo una fuerte carga de morbilidad. Sus causas son multifactoriales, siendo el factor más destacado el déficit de folato materno. En Chile la prevalencia es de 4,4 por 10.000 nacimientos y no existen datos publicados sobre las características clínicas y sociodemográficas de personas con MMC en el país.

Objetivo: Describir aspectos clínicos y sociodemográficos en una muestra de pacientes con MMC.

Pacientes y Método: Estudio descriptivo transversal de una muestra de 200 pacientes chilenos con MMC y sus padres, a quienes se aplicaron dos encuestas, una sobre datos sociodemográficos perinatales, y otra sobre datos de salud del participante, incluyendo nivel de la lesión, momento del diag-

Palabras clave:
Mielomeningocele;
Disrafia Espinal;
Hidrocefalia;
Ácido Fólico;
Chile

nóstico, presencia de marcha y complicaciones. **Resultados:** La mayoría de las personas con MMC fueron de sexo femenino (55%), tenían lesión bajo T12 (83%), fueron diagnosticadas prenatalmente (63,5%), y logran caminar (71,3%) con asistencia técnica. Sólo 15% tuvieron reparación del MMC in útero. Las complicaciones asociadas al MMC más frecuentes fueron vejiga neurogénica (74%), hidrocefalia (74%) y malformación de Chiari II (36%). Sólo el 12% de las madres declararon uso de ácido fólico como suplemento preconcepcional. **Conclusiones:** Los datos expuestos permiten conocer información sobre las condiciones sociodemográficas y clínicas de personas chilenas con MMC y sus familias. Se espera que estudios como este y otros prospectivos y con muestras más amplias, contribuyan al diseño de estrategias de salud para el manejo integral y oportuno de personas con MMC en Chile.

Abstract

Myelomeningocele (MMC) is one of the most common congenital anomalies in humans, with a high morbidity and mortality burden. Its causes are multifactorial, the most prominent factor being maternal folate deficiency. In Chile, the prevalence is 4.4 per 10,000 births and there are no published data on the clinical and sociodemographic characteristics of people with MMC in the country. **Objective:** To describe clinical and sociodemographic aspects in a sample of patients with MMC. **Patients and Method:** Descriptive cross-sectional study of a sample of 200 Chilean patients with MMC and their parents, who were administered two surveys: one on perinatal sociodemographic data, and another on health data of the participant, including level of the lesion, time of diagnosis, ability to walk, and complications. **Results:** Most of the patients with MMC were female (55%), had the lesion under T12 (83%), were diagnosed prenatally (63.5%), and were able to walk (71.3%), although with assistive devices. Only 15% had *in utero* MMC repair. The most frequent complications associated with MMC were neurogenic bladder (74%), hydrocephalus (74%), and Chiari II malformation (36%). Only 12% of mothers reported using folic acid as a preconception supplement. **Conclusions:** The data presented provide information on the sociodemographic and clinical conditions of Chilean patients with MMC and their families. It is expected that studies like this one and other prospective ones with larger samples will contribute to the design of health strategies for the comprehensive and timely management of patients with MMC in Chile.

Keywords:

Meningomyelocele;
Spinal Dysraphism;
Hydrocephalus;
Folic Acid;
Chile

Introducción

La espina bífida (EB) es el defecto congénito del sistema nervioso central más común y complejo que es compatible con una supervivencia a largo plazo^{1,2,3}. La EB, junto a la anencefalia y el encefalocele, forma parte de los defectos del tubo neural (DTN), los cuales son anomalías congénitas prevenibles entre un 50% a 70% de los casos a través de la suplementación y fortificación con ácido fólico⁴.

Alrededor del 80 al 90% de los casos de EB corresponden a mielomeningocele (MMC)¹, una disrafia espinal abierta producida por fallas en el proceso de la neurulación, resultando en un compromiso de la fusión de la región caudal del tubo neural. El MMC puede manifestarse en cualquier nivel de la columna, exponiendo la medula espinal y meninge por la falta de tejido óseo, blando y cutáneo. Esta exposición causa comúnmente daño neurológico, debilidad y/o deformidad de extremidades inferiores, pérdida sensorial, y compromiso de la función vesical e intestinal, entre otros³.

Las causas de los DTN son consideradas mayoritariamente multifactoriales, en una interacción no completamente comprendida de factores tanto ambientales como genéticos que se encuentran en amplio estudio, siendo sólo un 10% de todos los casos de DTN parte de un síndrome genético (trisomía 13, trisomía 18 o triploidía)². Dentro de los factores genéticos, se ha descrito que el riesgo de recurrencia de DTN después del nacimiento de un hijo afectado es mayor que el de la población general, con un riesgo de recurrencia estimado entre un 2-5%³. Estudios de gemelos han sugerido una concordancia mayor para los DTN entre gemelos del mismo sexo (monocigóticos y dicigóticos) en comparación con gemelos del sexo opuesto (sólo dicigóticos). Además, existen notorios sesgos según sexo fetal, siendo más prevalente la anencefalia en el sexo femenino que en el masculino, relación que no se cumple para la espina bífida⁴. También se han observado posibles relaciones epigenéticas, y diferencias étnicas en la prevalencia de los DTN, siendo mayor en población caucásica e hispánica^{5,6}. En cuanto a los factores de riesgo ambientales maternos, se ha des-

crita la obesidad, diabetes, y el uso de medicamentos (como ácido valproico, carbamazepina, trimetoprima, metotrexato, entre otros)⁷, pero el factor de riesgo más ampliamente estudiado y con mayor evidencia es la deficiencia de folato⁸. Esta asociación permitió el desarrollo de estrategias de salud pública para establecer la fortificación y/o suplementación con ácido fólico a las mujeres en edad reproductiva en múltiples países del mundo, siendo para 2022, la fortificación de carácter obligatoria en 68 países⁹.

La incidencia de la EB en el mundo varía entre 4,19-8,67 casos por 10.000 nacimientos^{10,11}. En Chile, la prevalencia es de 4,4 casos por 10.000 nacimientos tras lograr una reducción del 51% de los casos, luego de la implementación desde enero de 2000 del programa de fortificación de la harina de trigo con ácido fólico por parte del Ministerio de Salud¹², estrategia altamente costo-efectiva¹³.

Se estima entonces, que en Chile nacen alrededor de 100 niños con EB al año¹⁴. Estudios de seguimiento internacionales previos a la primera mitad del siglo XX mostraban una letalidad cercana al 90% para personas con MMC (PCMMC), siendo la mayoría de los fallecimientos durante la infancia. Sin embargo, los avances en cuidados médicos e intervenciones quirúrgicas han mejorado significativamente su tasa de supervivencia, de tal manera que existen reportes durante la segunda década del siglo XXI que muestran tasas de letalidad entre el 2,2% al 37% de las PCMMC antes de la edad adulta, dependiendo del nivel socioeconómico del país, siendo reportada la tasa de supervivencia más alta en Holanda y la más baja en Uganda¹⁵. En Chile no existen datos publicados sobre supervivencia de PCMMC. Los factores que han contribuido a disminuir la tasa de letalidad son múltiples, entre los cuales están el desarrollo de técnicas de reparación quirúrgica (pre y postnatales), el cateterismo vesical intermitente, la fortificación con ácido fólico (asociada a aparición de defectos más bajos y menos extensos), mejores cuidados perinatales, entre otros. Si bien la hidrocefalia y la malformación de Arnold Chiari tipo 2 (CM-II) aún son complicaciones frecuentes en PCMMC, se ha evidenciado una disminución significativa de estas con la corrección prenatal del defecto, reduciendo la necesidad de la instalación de válvulas de derivación ventrículo-peritoneal¹⁶. Sin embargo, las PCMMC, aún tienen una elevada tasa de morbilidad. Algunas personas nunca desarrollarán la marcha o el control adecuado de esfínteres¹⁷. Además, el 20-25% presenta algún tipo de afectación cognitiva, más frecuentemente en las áreas de atención, movimiento, percepción, lenguaje, aritmética y memoria¹⁸. Estas condiciones se asocian a incrementos en gastos de salud para cada familia, lo cual puede deteriorar las condiciones psicosociales y económicas de las familias afectadas.

Todo esto refleja la importante necesidad de conocimiento de las condiciones y características de salud y socioeconómicas de la población afectada por EB en el país, para preparar mejor al sistema de salud para su adecuado tratamiento y seguimiento, y favorecer las mejores condiciones de calidad de vida para este grupo de personas. Este estudio tiene por objetivo describir aspectos clínicos y sociodemográficos en una muestra de personas chilenas con MMC.

Pacientes y Método

El presente es un estudio efectuado por un equipo de investigadores de la Sección Genética del Hospital Clínico Universidad de Chile y de Teletón Chile. La muestra analizada forma parte de un estudio más amplio en curso, que busca analizar variantes genéticas y que se titula "Epigenética y espina bífida, variantes en los genes de la organización de la cromatina se asocian a aumento de riesgo para esta patología".

La muestra está compuesta por 200 tríos (PCMMC y sus padres) de personas chilenas, las cuales participaron de manera voluntaria y fueron reclutados mediante una invitación a familias vinculadas a la Corporación Espina Bífida Chile (CORPEB), a Teletón Chile (Santiago, Valparaíso, Antofagasta, Iquique, Concepción y Valdivia), así como un llamado abierto a interesados en participar a través de redes sociales.

Los criterios de inclusión fueron: 1) familias de nacionalidad chilena con un hijo/a (probando) diagnosticado con mielomeningocele, 2) que el mielomeningocele sea un defecto congénito aislado y 3) disponibilidad de participación de ambos padres.

Se uso como criterio de exclusión: 1) que cualquier integrante del trío manifestara en algún momento su interés de abandonar el estudio tras haber sido reclutados.

Se realizó una entrevista dirigida por uno de los coinvestigadores o un/a enfermero/a en las cuales se llenaron dos encuestas, una con datos sociodemográficos perinatales aplicada a los padres, y otra encuesta que recababa datos de salud clínicos del probando. Si los padres no conocían alguno de los datos clínicos requeridos y el probando se encontraba en seguimiento por uno de los institutos Teletón, los coinvestigadores de Teletón podían acceder a su ficha clínica para completar estos datos, conforme a lo declarado en los consentimientos y asentimientos informados.

Ambas encuestas fueron generadas por la Red de Defectos de Cierre de Tubo Neural de América Latina y el Caribe, y ya habían sido previamente validadas en población chilena (2010) con integrantes de la CORPEB.

Los datos obtenidos fueron tabulados en archivos con formato Excel para luego aplicar análisis estadís-

tico descriptivo de la muestra, empleando medianas, medias, modas, rangos, porcentajes para lograr la caracterización de esta.

Este protocolo de investigación fue revisado y autorizado por los Comités de Ética Científicos del Hospital Clínico Universidad de Chile y de Teletón Chile.

Resultados

Demografía

Las 200 familias participantes refirieron que durante los primeros tres meses de embarazo vivían principalmente en la Región Metropolitana (40,5%) y en la Macrozona Centro Sur (24,5%) (tabla 1).

El 55,5% de las PCMMC (111/200) son de sexo femenino y la media de edad al momento de la encuesta fue de 9 años y 7 meses (2 meses - 29 años). La minoría de las madres era primigesta 37% (74/200) y en sólo el 2% (4/200) tenían antecedentes de hijos previos con DTN (tres con EB y uno con anencefalia).

La mediana de la edad materna al momento del embarazo fue de 29 años (14 años-43 años), 11 (5,5%) eran madres adolescentes y 10 (5%) madres tenían 40 años o más.

Se hizo diagnóstico prenatal del MMC en el 63,5% de los casos (128/200) y a treinta (15%) PCMMC se les realizó cirugía de reparación del defecto in útero. El parto ocurrió por cesárea en el 82,5% de los casos, siendo prematuros el 19%. El peso medio al nacer fue de 3074 gramos (rango 690 gr - 4980 gr), teniendo el 16% (32/200) peso igual o menor a 2500 gramos. El 83% (166/200) de las PCMMC presentaron una lesión baja (L1 hacia abajo), y en 20 casos (10%) no se pudo determinar el nivel exacto del origen de la lesión.

Desarrollo motor y ortesis

Con respecto a los hitos del desarrollo motor, el 71,3% (124/174) de las personas mayores a 18 meses de vida lograron la marcha (tabla 2), la mayoría necesitaron algún tipo de ayuda técnica para la marcha 62,6% (109/174), siendo el más utilizado las ortesis tobillo pie (en total se indicaron 131 ortesis tobillo pie, 44 carrito andador, 19 muletas y 11 bastones ingleses).

Complicaciones asociadas

Las complicaciones asociadas fueron frecuentes. El 74% (148/200) presentó vejiga neurogénica, 36% (72/200) tenían CM-II, 74% hidrocefalia (148/200), 35% tuvo médula anclada (70/200), 30% (60/200) pie equino varo, y el 64% (128/200) requirió en algún momento una válvula de derivación ventrículo-peritoneal (DVP).

Otras Intervenciones

Un total de 126 (63%) PCMMC debía realizarse

cateterismo intermitente limpio (CIC) y al considerar sólo a personas mayores de 19 años, el 74% (20/27) debían realizarlo.

El 19% (38/200) de nuestra cohorte fue sometida a una o más cirugías secundarias a complicaciones de la MMC. En total se realizaron 9 vesicostomías, 2 ureterostomías, 20 apendicovesicostomía de Mitrofa-

Tabla 1. Características sociodemográficas de 200 familias de personas chilenas con mielomeningocele

	Clasificación	(n)	(%)
Distribución geográfica	RM	81	40,5
	Macrozona Norte	26	13
	Macrozona Centro	35	17,5
	Macrozona Centro Sur	49	24,5
	Macrozona Sur	7	3,5
	Macrozona Austral	2	1
Sexo	Masculino	89	44,5
	Femenino	111	55,5
Educación sostenedor familiar	Ninguna	5	2,5
	Primaria	36	18
	Secundaria	78	39
	Terciaria	79	39,5
	No sabe/no responde	2	1
Situación laboral sostenedor	Trabajador	192	96
	Desocupado	3	1,5
	Jubilado	0	0
	Otro ingreso	5	2,5
Seguro salud	Sí	167	83,5
	No	30	15
	No sabe/no responde	3	1,5

RM: Región Metropolitana.

Tabla 2. Características clínicas de 200 personas chilenas con mielomeningocele

	Clasificación	(n)	(%)
Nivel DTN	Alta	14	7
	Baja	166	83
	No sabe/no responde	20	10
Marcha *	Lograda con ayuda técnica	109	62,7
	Lograda sin ayuda técnica	15	8,6
	No lograda	50	28,7
Complicaciones	Vejiga neurogénica	148	74
	Hidrocefalia	148	74
	Malformación de Chiari II	72	36
	Médula anclada	70	35
	Pie equino varo	60	30
Intervenciones	Derivación ventrículo-peritoneal	128	64
	Cateterismo intermitente limpio	126	63
	Vesicostomía	9	4,5
	Ureterostomía	2	1
	Mitrofanoff	20	10
	Ampliación vesical	26	13
	Malone	7	3,5

*Marcha evaluada en mayores de 18 meses. DTN: defectos del tubo neural.

noff, 26 ampliaciones vesicales, y 7 apendicostomías de Malone. Esto sin considerar la liberación de tendón de Aquiles, evento frecuente en PCMMC y que no fue consultado en la encuesta.

Suplementación y salud materna

De las madres encuestadas, una minoría 32 (16%) tomó suplementos vitamínicos preconceptionalmente, iniciando al menos dos meses antes del inicio del embarazo, pero de estas sólo 24 (12%) incluyeron ácido fólico como parte de los suplementos. Por otra parte, la mayoría de ellas, 112 madres (56%), declararon consumo de pan como parte de su alimentación diaria durante el embarazo.

Las cuatro madres que tenían hijos previos con DTN reportaron no haber recibido suplementación con ácido fólico preconceptionalmente y dos de ellas refirieron consumo de suplemento vitamínico durante la gestación.

Dentro de la salud materna, destacó que 94 madres presentaron algún tipo de enfermedad o condición al momento del embarazo, siendo las más frecuentes, migraña (11,5%), infecciones del tracto urinario (7,5%), hipertrigliceridemia (7%), anemia (5,5%), trastorno de ansiedad/pánico (5,5%), enfermedad de Crohn (4,5%), diabetes mellitus (4,5%), depresión (4%), y epilepsia (3%). De las madres con diabetes, 5/9 utilizaron fármacos hipoglucemiantes durante el embarazo, y dos utilizaron suplementación de ácido fólico preconceptional. Mientras que las madres con epilepsia sólo 3/6 tomaron fármacos antiepilépticos durante el embarazo, y una utilizó suplementación con ácido fólico en el periodo periconceptional.

Respecto al estado nutricional materno antes del embarazo, el 13,5% (27/200) tenían diagnóstico de obesidad, y el 28,5% (57/200) tenían sobrepeso.

Características socioeconómicas

Al evaluar el nivel de educación, el 39,5% (79/200) de los sostenedores de la familia tenían nivel de formación terciaria, y el 96% (192/200) de los sostenedores tenían un trabajo al momento de nacer su hijo con MMC. Adicionalmente el 83,5% de los tríos (167/200) contaban con un seguro o previsión de salud al momento del embarazo.

Discusión

Este estudio es el primero en Chile que permite caracterizar una muestra de PCMMC chilenos, en cuanto a aspectos clínicos y sociodemográficos.

Se obtuvo representación de la mayoría de las regiones del país, con la excepción de la Región de Arica y Parinacota, y la Región de Aysén.

La metodología de este estudio no permite determinar diferencias por sexo entre los afectados, ni tampoco si hubo variación entre los periodos pre y post fortificación por el bajo número de casos pre fortificación incluidos (26/200).

El diagnóstico prenatal fue alcanzado en el 63,5% de los casos, una detección más baja que en países Europeos (90%)¹⁹, y que el promedio regional de Sudamérica (93,9%)²⁰. La tasa de reparación quirúrgica in útero también fue más baja (15%) que otros estudios en Norteamérica, donde se reporta una elegibilidad para reparación de hasta un 46%^{21,22}. Mejorar la tasa de detección perinatal de esta anomalía congénita sin duda contribuiría a mejorar su manejo y pronóstico de las PCMMC.

Destaca una elevada tasa de cesárea en nuestra cohorte (82,5%), la cual supera la tasa de cesárea sobre parto nacional, reportada en 43,6% para el primer trimestre del año 2022 por la Subsecretaría de Redes Asistenciales²³. Este considerable aumento puede estar en relación a la coordinación de los equipos neuroquirúrgicos con los obstétricos para asegurar el cierre precoz de la lesión, a la existencia de una histerorrafia reciente previa (como es el caso de los niños con cirugía in útero) o bien, a la consideración clásica de que la cesárea permitiría mejores resultados motores en infantes al evitar una tracción de la placoda neural durante el parto vaginal, consideración que reciente evidencia ha descartado^{15,24}.

Se observó una tasa de parto prematuro mayor 19% (38/200) al compararla con la tasa de parto prematuro general en Chile para el año 2021 (9,5%)²⁵, un exceso que puede estar explicado en parte por cesáreas realizadas en embarazos que fueron sometidas a reparación in útero (20/30), además de la mayor tendencia a tener parto prematuro cuando el feto presenta defectos congénitos^{26,27}.

Descripciones internacionales destacan que el nivel del defecto del MMC se encuentra comúnmente en la región lumbosacra¹⁵, característica que se observa también en nuestra cohorte (83%). Adicionalmente, varios reportes norteamericanos han señalado que post fortificación obligatoria de folato se ha observado una disminución significativa de los casos altos y la severidad del defecto de la EB^{28,29,30,31}. Un nivel de lesión bajo se asocia a una menor tasa de morbilidad y a una mayor posibilidad de lograr la marcha (30,5%)³¹.

La deambulacion depende en gran medida del nivel de la lesión, logrando caminar la mayoría de las personas con lesiones bajas¹⁵, pero buena parte de los pacientes pediátricos que logran deambulacion lo hacen con el uso de ayudas técnicas. La capacidad de deambular disminuye en la edad adulta, situación asociada a complicaciones quirúrgicas o al aumento de peso³². En nuestra cohorte, el 32,2% (40/124) de quienes logra-

ron la marcha presentaban lesiones en L5 o inferior, el 55,6% (69/124) presentaban lesión entre L1 y L5, y sólo el 4% (5/124) tenían una lesión alta en columna cervical o torácica, por otra parte, en 10 PCMMC que lograron la marcha no se pudo determinar el nivel de la lesión. La metodología de nuestro estudio no nos permite evaluar si existió disminución en la capacidad de deambulación en la adultez. Adicionalmente, se reporta internacionalmente que entre el 50 al 60% de las PCMMC requieren el uso de asistencia técnica para deambular³³, situación que observamos aumentada en nuestra muestra, con la necesidad de hasta un 87,8% de asistencia, principalmente ortesis tobillo pie.

El mielomeningocele produce diversas anomalías del sistema nervioso central, incluyendo medula anclada, vejiga neurogénica, CM-II, e hidrocefalia, condiciones que usualmente deben ser intervenidas quirúrgicamente, siendo frecuente la instalación de una DVP (hasta el 90% de las PCMMC con reparación postnatal)³⁴. En nuestra serie, el 70% (119/170) de las PCMMC con reparación postnatal requirieron instalación de una DVP, mientras que sólo el 30% (9/30) de las personas con reparación in útero requirieron instalación de DVP. Estos resultados están en consonancia con lo reportado en el estudio MOMS (Management of Myelomeningocele Study), el que demostró una menor necesidad de DVP en pacientes con reparación in útero (40% al año de vida)³⁵.

La vejiga neurogénica se manifiesta como una vejiga hiperrefléxica con contracciones automáticas del detrusor que llevan a la incapacidad de almacenar o eliminar orina, y se ha reportado en alrededor del 50% de los niños con EB abierta^{17,36}, este problema alcanza el 74% de los casos en nuestro grupo. El uso CIC ha logrado disminuir tanto las complicaciones secundarias al cateterismo intermitente como la morbilidad renal de la vejiga neurogénica, por lo que continúa siendo recomendado su uso¹⁷.

Durante el crecimiento las PCMMC pueden expresar deterioro neurológico, urológico u ortopédico, acompañado de deformidad del pie o de la columna, dolor o espasticidad, esto es conocido como medula anclada, la cual es de diagnóstico clínico (pero que idealmente debe acompañarse de neuroimágenes para descartar otras causas)¹⁸. Esta complicación se observó en el 35% de nuestra muestra, mientras que un reporte norteamericano registró una incidencia del 23% en un grupo de 502 niños con MMC³⁷. Además, dentro de los 70 pacientes con medula anclada, 47% tenían pie equino varo asociado.

Fue notoria en nuestra muestra la baja tasa de ingesta de suplementación, en la cual sólo un 16% refiere haber ingerido al menos un complemento multivitamínico dos meses antes de la gestación. Esto se condice con lo reportado en un estudio previo de este

grupo donde se encuestó a 342 puérperas chilenas sobre métodos de prevención de anomalías congénitas y se determinó que sólo el 8,6% y 25,9% refería el uso de vitaminas y/o ácido fólico como una de ellas, respectivamente³⁸. Esto sugiere un escaso progreso en la educación a la mujer en edad reproductiva sobre medidas de prevención de anomalías congénitas, o bien falta de conciencia de la importancia del consumo de la suplementación con ácido fólico. Notoriamente ninguna de las madres con hijos previos con DTN recibieron suplementación, sabiendo que esta medida está recomendada en estos casos y en la guía de atención perinatal nacional³⁹.

Dentro de las enfermedades o condiciones de salud al momento del embarazo, un 4,5% de nuestra muestra presentaba diagnóstico de diabetes pregestacional y 9,5% tuvo diagnóstico de diabetes durante el embarazo. Se ha reportado que el uso de suplementación con ácido fólico tiene efectos protectores en embarazos de alto riesgo (incluyendo diabetes y obesidad materna)^{40,41}, pero sólo el 22,2% de nuestra cohorte con diabetes pregestacional utilizó ácido fólico 2 meses previos a la gestación. Otra condición crónica detectada en las madres de nuestra cohorte fue la epilepsia (3%), enfermedad en la cual se ha descrito su asociación con MMC fundamentalmente debido a efectos teratogénicos de los fármacos que se emplean para tratarla, especialmente el ácido valproico⁴², pero sólo la mitad de las embarazadas con diagnóstico de epilepsia de nuestra cohorte utilizaban medicamentos anticonvulsivantes.

También se ha asociado un incremento leve en el riesgo de EB en madres con obesidad (OR, 2,24; 95% CI, 1,86-2,69)^{40,43}, y un aumento importante del riesgo de mortalidad infantil de niños con EB en madres con bajo peso y obesidad al compararse con madres con peso normal (HR: 4,5 [1,08, 16,72] y 2,6 [1,36, 8,02], respectivamente)⁴⁴. Dada la metodología nuestro estudio, no fue confiable el dato de índice de masa corporal al momento de la gestación, por lo que el factor de obesidad materna o bajo peso periconcepcional no fue evaluado en esta muestra.

Otra limitante de este estudio es no contar con datos sobre independencia en las actividades diarias de vida básica e instrumentales, o de inserción escolar o laboral de las PCMMC. Esto se debe a que la encuesta aplicada estaba enfocada a identificar factores de riesgo para la condición. Sería relevante que otros estudios analicen este tipo de variables.

Si bien esta es la primera descripción clínica y sociodemográfica de personas chilenas con MMC, la muestra aún es pequeña (considerando el total estimado para Chile)³. Además, al ser este un estudio voluntario, se cuenta con un sesgo de selección y además, existe el sesgo de recuerdo, considerando el lapso de

tiempo ocurrido entre el nacimiento de la PCMMC y el momento de la encuesta.

No obstante, pese a las limitantes descritas, los datos aquí expuestos pueden ayudar a tener datos sobre condiciones clínicas y sociales de las familias con PCMMC, lo cual tiene relevancia tanto en futuras investigaciones como en la confección de políticas públicas que permitan mejorar la calidad de vida de estas personas.

Conclusión

Este estudio detecta baja tasa de diagnóstico prenatal (63,5%), infrecuente reparación in útero del MMC (15%) y bajo uso de suplementación con ácido fólico (12%), mientras los otros parámetros evaluados son muy similares a lo reportado en la literatura internacional.

Esto manifiesta la necesidad de una mayor educación de los pacientes, familias, y del personal de salud, no sólo en MMC, sino también en anomalías congénitas y cómo prevenirlas. Es fundamental conocer cada aspecto de las necesidades y cargas de las PCMMC y sus familias para conseguir el fin último de la medicina, mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Un especial agradecimiento a Teletón Chile, a CORPEB, y al Equipo de Reparación Prenatal de Espina Bífida -Hospital Dr. Franco Ravera Zunino de Rancagua, instituciones que colaboraron importantemente para la realización de este estudio; así como a los doctores Margaret Ross, Richard Finnell y Philip Lupo coinvestigadores del estudio amplio del cual forma parte esta muestra, en el aspecto de genética molecular, con quienes formamos parte del Neural Tube Defects International Data Consortium (NTD-IDC).

Financiamiento

Proyecto Financiado por la Sociedad Chilena de Pediatría, protocolo SChP210101.

Referencias

- Fletcher JM, Brei TJ. Introduction: Spina bífida--a multidisciplinary perspective. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(1):1-5. doi: 10.1002/ddr.101. PMID: 20419765; PMCID: PMC3046545.
- Lupo PJ, Agopian AJ, Castillo H, et al. Genetic epidemiology of neural tube defects. *J Pediatr Rehabil Med.* 2017;10(3-4):189-94. doi: 10.3233/PRM-170456. PMID: 29125517; PMCID: PMC8085973.
- Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, et al. Spina bífida. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15007. doi: 10.1038/nrdp.2015.7. PMID: 27189655; PMCID: PMC4898641.
- Kancherla V. Neural tube defects: a review of global prevalence, causes, and primary prevention. *Childs Nerv Syst.* 2023;39(7):1703-10. doi: 10.1007/s00381-023-05910-7. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36882610.
- Agopian AJ, Tinker SC, Lupo PJ, et al; National Birth Defects Prevention Study. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013;97(1):42-6. doi: 10.1002/bdra.23100. PMID: 23427344; PMCID: PMC4482342.
- Bravo-Avila HM, Garcés-Granoble IG, Zambrano-Macias C. Espina bífida asociada a deficiencia de ácido fólico en embarazadas en América Latina. *MQRInvestigar [Internet].* 19 de febrero de 2024 [citado 8 de octubre de 2024];8(1):2294-310. Disponible en: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/1000>
- Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP Jr. Teratogen update: valproic acid. *Teratology.* 1987;35(3):465-73. doi: 10.1002/tera.1420350319. PMID: 3114906.
- Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327(26):1832-5. doi: 10.1056/NEJM199212243272602. PMID: 1307234.
- Wagh K, Kancherla V, Dorsey A, et al. A global update on the status of prevention of folic acid-preventable spina bífida and anencephaly in year 2022. *Birth Defects Res.* 2024;116(5):e2343. doi: 10.1002/bdr2.2343. PMID: 38688860.
- International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research Annual Report 2014. Rome, Italy: International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, 2016. ISSN

- 0743-5703 The International Centre on Birth Defects - ICBDSR Centre.
11. European Commission, 2022. EU Science Hub, European Platform on Rare disease Restriction, EUROCAT, DATA, EUROCAT. Prevalence per 10,000 Births. Neural Tube Defects, 2015 to 2020. All Full Registries. [Internet]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
 12. Pardo R, Vilca M, Villarroel L, et al. Neural tube defects prevalence does not increase after modification of the folic acid fortification program in Chile. *Birth Defects Res.* 2022;114(7):259-66. doi: 10.1002/bdr2.1994. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35218603.
 13. Llanos A, Hertrampf E, Cortes F, et al. Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile. *Health Policy.* 2007;83(2-3):295-303. doi: 10.1016/j.healthpol.2007.01.011. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17363103.
 14. Cortés F, Mellado C, Pardo RA, et al. Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(8):1885-90. doi: 10.1002/ajmg.a.35430. Epub 2012 Jun 18. PMID: 22711368
 15. Bowman RM, Lee JY, Yang J, et al. Myelomeningocele: the evolution of care over the last 50 years. *Childs Nerv Syst.* 2023;39(10):2829-45. doi: 10.1007/s00381-023-06057-1. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37417984
 16. Marcati E, Meccariello G, Mastino L, et al. Myelomeningocele: Long-Term Neurosurgical Management. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2024;49:95-122. doi: 10.1007/978-3-031-42398-7_6. PMID: 38700682
 17. Alarcón-Arias P, Pardo-Vargas RA, Passalacqua W, et al. Importancia de la evaluación del sistema urinario en pacientes adultos con espina bífida. *Actual. Med.* [Internet] 2018;103:(804):87-91 Doi: 10.15568/am.2018.804.re01
 18. Díaz Sanhueza C, Pardo Vargas RA, Bustos P. Manifestaciones neurológicas asociadas a espina bífida en adultos [Neurological manifestations associated with spina bífida in adults]. *Semergen.* 2018;44(4):276-80. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2017.09.003. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29162473.
 19. Meller C, Covini D, Aiello H, et al. Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(3):e215-e228. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2021.eng.e215. PMID: 34033426.
 20. Campaña H, Ermini M, Aiello HA, et al; Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations Study Group. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *J Ultrasound Med.* 2010;29(2):203-12. doi: 10.7863/jum.2010.29.2.203. PMID: 20103790.
 21. AlRefai A, Drake J, Kulkarni AV, et al. Fetal myelomeningocele surgery: Only treating the tip of the iceberg. *Prenat Diagn.* 2019;39(1):10-5. doi: 10.1002/pd.5390. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30536580.
 22. Pan ET, Pallapati J, Krueger A, et al. Evaluation and Disposition of Fetal Myelomeningocele Repair Candidates: A Large Referral Center Experience. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(2):115-22. doi: 10.1159/000500451. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31212296.
 23. Informe Glosa 04 Primer Trimestre 2022. Subsecretaría de Redes Asistenciales Mayo 2022. Accesible en www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/05/ORD-2143-30-06-2022.pdf
 24. Greene S, Lee PS, Deibert CP, et al. The impact of mode of delivery on infant neurologic outcomes in myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):495.e11-495.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.028. Epub 2016 May 27. PMID: 27242203.
 25. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. MINSAL. (Acceso septiembre 22,2023). *Estadísticas de Nacimiento - SAS® Visual Analytics. Estadísticas de Nacimiento.* <https://informesdeis.minsal.cl/SASVisualAnalytics/>
 26. Ho P, Quigley MA, Tatwavedi D, et al. Neonatal and infant mortality associated with spina bífida: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0250098. doi: 10.1371/journal.pone.0250098. PMID: 33979363; PMID: PMC8115829.
 27. Pace ND, Siega-Riz AM, Olshan AF, et al; National Birth Defects Prevention Study. Survival of infants with spina bífida and the role of maternal prepregnancy body mass index. *Birth Defects Res.* 2019;111(16):1205-16. doi: 10.1002/bdr2.1552. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31322328; PMID: PMC7285624.
 28. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Spina bífida before and after folic acid fortification in Canada. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(9):622-6. doi: 10.1002/bdra.20485. PMID: 18655127.
 29. Parker SE, Yazdy MM, Mitchell AA, et al. A description of spina bífida cases and co-occurring malformations, 1976-2011. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(2):432-40. doi: 10.1002/ajmg.a.36324. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24357196; PMID: PMC4353584.
 30. Bergman JE, Otten E, Verheij JB, et al. Folic acid supplementation influences the distribution of neural tube defect subtypes: A registry-based study. *Reprod Toxicol.* 2016;59:96-100. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.11.007. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26627544.
 31. Mai CT, Evans J, Alverson CJ, et al. Changes in Spina Bífida Lesion Level after Folic Acid Fortification in the US. *J Pediatr.* 2022;249:59-66. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.06.023. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35772508; PMID: PMC10250025.
 32. Cortez C, Schulz R, Pardo R. Espina bífida en adultos: Una revisión de las alteraciones musculoesqueléticas. *Archivos de Medicina* 2017;13(2):12. doi: 10.3823/1352
 33. Kellogg R, Lee P, Deibert CP, et al. Twenty years' experience with myelomeningocele management at a single institution: lessons learned. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;22(4):439-43. doi: 10.3171/2018.5.PEDS17584. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30004312.
 34. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, et al. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet.* 2010;375(9715):649-56. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61922-X. Epub 2010 Jan 19. PMID: 20092884.
 35. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al; MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1014379. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21306277; PMID: PMC3770179.
 36. Freeman KA, Castillo H, Castillo J, et al. Variation in bowel and bladder continence across US spina bífida programs: A descriptive study. *J Pediatr Rehabil Med.* 2017;10(3-4):231-41. doi: 10.3233/PRM-170450. PMID: 29125511; PMID: PMC7909989.
 37. Bowman RM, Mohan A, Ito J, et al. Tethered cord release: a long-term study in 114 patients. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;3(3):181-7. doi: 10.3171/2008.12.PEDS0874. PMID: 19338463.
 38. Pardo VRA, Lay-Son RG, Aranda ChW, et al. Conocimiento sobre el ácido fólico en la prevención de defectos de cierre del tubo neural: una encuesta a mujeres que viven en Santiago de Chile [Awareness and knowledge of the use of folic acid in the prevention of neural tube defects: a survey of women living in Santiago, Chile]. *Rev Med Chil.* 2007;135(12):1551-7. Spanish. Epub 2008 Feb 13. PMID: 18357356.
 39. Guía Perinatal 2015, Subsecretaría de Salud Pública, División Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Ciclo Vital, Programa Nacional Salud de la Mujer. Ministerio de Chile,

- accesible a través de: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf
40. Parker SE, Yazdy MM, Tinker SC, et al. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):239.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.047. Epub 2013 May 24. PMID: 23711668; PMCID: PMC3989866.
 41. Petersen JM, Parker SE, Crider KS, et al. One-Carbon Cofactor Intake and Risk of Neural Tube Defects Among Women Who Meet Folic Acid Recommendations: A Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2019;188(6):1136-43. doi: 10.1093/aje/kwz040. PMID: 30976786; PMCID: PMC6545279.
 42. Lisi A, Botto LD, Robert-Gnansia E, et al. Surveillance of adverse fetal effects of medications (SAFE-Med): findings from the international Clearinghouse of birth defects surveillance and research. *Reprod Toxicol.* 2010;29(4):433-42. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.03.005. Epub 2010 Mar 27. PMID: 20347959.
 43. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636-50. doi: 10.1001/jama.2009.113. PMID: 19211471.
 44. Pace ND, Siega-Riz AM, Olshan AF, et al; National Birth Defects Prevention Study. Survival of infants with spina bifida and the role of maternal prepregnancy body mass index. *Birth Defects Res.* 2019;111(16):1205-16. doi: 10.1002/bdr2.1552. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31322328; PMCID: PMC7285624.