

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Asesoramiento genético en enfermedades neurodegenerativas con relación a la enfermedad de la Espina Bífida

Genetic counseling for neurodegenerative diseases such as Spina Bífida

Francis Antonella González-García ^{1*} , José Ignacio Monar-González ¹ , María Ilusión Solís-Sánchez ¹ 

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato. Ecuador

*Autor para la correspondencia: francisagg34@uniandes.edu.ec

Recibido: 27 de agosto de 2023

Aprobado: 1 de diciembre de 2023

RESUMEN

Introducción: el asesoramiento genético en espina bífida se centra en la identificación de los factores de riesgo y la probabilidad de tener un hijo con la enfermedad. A pesar de no ser hereditaria, en el sentido estricto de la palabra, existe un mayor riesgo de tener un segundo hijo afectado si se ha tenido anteriormente otro afectado de esta malformación. **Objetivo:** describir la patología y genética de las malformaciones combinadas en la medula espinal y la columna vertebral a causa de un defecto del cierre del tubo neural y sus cubiertas. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica en donde se recolectó información de publicaciones, revistas científicas indexadas por medio del buscador en PubMed, Scielo y Google Scholar, usando las palabras claves de investigación. **Desarrollo:** la información recopilada evidencia que la enzima 5,10-Metil-tetrahidrofolato reductasa transforma el

5,10-Metil-tetrahidrofolato, en 5-Metil-tetrahidrofolato, el cual es un intermediario en la conversión del metabolismo de la homocisteína a metionina. Los polimorfismos en la MTHFR han sido relacionados con un aumento en el riesgo de padecer defectos del cierre del tubo neural, por lo que estos son una patología considerada herencia multifactorial. **Conclusiones:** en base a la información recopilada de las revistas científicas se determinó que es necesario para las mujeres embarazadas realizarse exámenes de rutina para lograr identificar temprano los defectos en el tubo neural, y así ayudar en la intervención terapéutica temprana y asesoramiento genético.

Palabras claves: espina bífida; tubo neural; asesoramiento genético; metil-tetrahidrofolato reductasa

ABSTRACT

Introduction: genetic counseling in spina bifida focuses on the identification of risk factors and the probability of having a child with the disease. Although it is not hereditary, in the strict sense of the word, there is a greater risk of having a second affected child if you have previously had another child affected by this malformation. **Objective:** describe the pathology and genetics of combined malformations in the spinal cord and vertebral column due to a defect in the closure of the neural tube and its covers. **Methods:** a bibliographic review was carried out where information was collected from publications, scientific journals indexed through the search engine in PubMed, Scielo and Google Scholar, using the research key words. **Development:** the information collected shows that the enzyme 5,10-Methyl-

tetrahydrofolate reductase transforms 5,10-Methyl-tetrahydrofolate into 5-Methyl-tetrahydrofolate, which is an intermediate in the conversion of the metabolism of homocysteine to methionine. Polymorphisms in MTHFR have been related to an increased risk of suffering from neural tube closure defects, which is why these are a pathology considered multifactorial inheritance. **Conclusions:** based on the information collected from scientific journals, it was determined that it is necessary for pregnant women to undergo routine examinations to identify neural tube defects early, and thus help in early therapeutic intervention and genetic counseling.

Key words: spina bifida; neural tube; genetic counseling; methyl-tetrahydrofolate reductase

Cómo citar este artículo:

González-García FA, Monar-González JI, Solís-Sánchez MI. Asesoramiento genético en enfermedades neurodegenerativas con relación a la enfermedad de la Espina Bífida. Gac Med Est [Internet]. 2024 [citado día mes año]; 5(1):e196. Disponible en: <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/196>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la espina bífida es una patología que engloba una cadena de malformaciones combinadas en la medula espinal y la columna vertebral a causa de un defecto del cierre del tubo neural y sus cubiertas, además es importante mencionar que esta enfermedad pertenece al grupo de los defectos del cierre del tubo neural (DTN), que se produce entre los semas 3 y 5 de gestación. ⁽¹⁾

Es importante manifestar que las bases genéticas de los DTN se infieren a partir de la descripción de una gran parte de fetos femeninos afectados por estas, con respecto a fetos masculinos. Al igual que existe un riesgo mayor de recurrencia en linajes maternos que paternos, así como gran proporción de consanguinidad entre los padres de hijos afectados por DTN y un riesgo de recurrencia 3 a 4 veces mayor para una pareja con un hijo previamente afectado. ⁽²⁾



Hay que resaltar que la enzima 5,10-Metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) transforma el 5,10-Metil-tetrahidrofolato, en 5-Metil-tetrahidrofolato, en cual es un intermediario en la conversión del metabolismo de la homocisteína a metionina. Los polimorfismos en la MTHFR han sido relacionados con un aumento en el riesgo de padecer defectos del cierre del tubo neural, por lo que estos son una patología considerada herencia multifactorial. ⁽³⁾

La espina bífida se clasifica en dos tipos: la espina bífida oculta por lo general es más frecuente, en donde una o más vértebras se encuentran mal formadas y está cubierta por una capa de piel; espina bífida abierta comprende defectos espinales en los que la columna vertebral está marcada por una malformación de grasas huesos o membranas, donde su principal característica es el meningocele, esto quiere decir que las meninges sobresalen de la apertura espinal y la malformación puede o no estar cubierta por una capa de piel. ⁽⁴⁾

En el diagnóstico prenatal es importante realizar una exploración ecográfica muy especificada de las estructuras anatómicas intracraneales y óseas, así como de la columna vertebral, sobre todo durante la ecografía morfológica de las 20 semanas. Solo 6 a 33% de los casos que suelen desarrollar la espina bífida pueden ser diagnosticados en el primer trimestre, entre las 11 y 14 semanas, y esto es debido a la ausencia de marcadores fácilmente reconocibles en el primer trimestre. ⁽⁵⁾

En algunos casos que se suscitan, la resonancia magnética (RMN) es estimado como una prueba adicional si se requiere una evaluación detallada del SNC, al igual que el asesoramiento tanto en el diagnóstico como en el manejo de este tipo de casos, además lograr la identificación de anomalías adicionales en el SNC. El manejo prenatal de fetos con DTN incluye el asesoramiento a los padres de las opciones terapéuticas o de la interrupción voluntaria de la gestación en aquellos países en donde la legislación así lo contemple, por lo tanto, es importante sobre todo el asesoramiento genético, ya que permite analizar las pruebas disponibles para identificar estas malformaciones, asimismo evaluar el riesgo del desarrollo prenatal. ⁽⁶⁾

El asesoramiento genético en espina bífida se enfoca en la identificación de los factores de riesgo y la probabilidad de tener un hijo con la enfermedad. Los factores de riesgo incluyen antecedentes familiares de la enfermedad, la edad de los padres, la exposición a ciertos medicamentos o sustancias químicas durante el embarazo, entre otros. ⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Los asesores genéticos utilizan diversas herramientas y pruebas para evaluar el riesgo de tener un hijo con espina bífida. Estas pruebas pueden ser: análisis del ADN, pruebas prenatales y ultrasonidos. Además, el asesoramiento genético también implica proporcionar información sobre las opciones de manejo y tratamiento de la espina bífida, así como sobre los recursos y el apoyo disponible para las familias afectadas. También se brinda apoyo emocional y psicológico a las familias que buscan esta evaluación. ⁽⁷⁾

El asesoramiento genético en espina bífida es un proceso importante que puede ayudar a las familias a tomar decisiones informadas sobre su salud y su futuro. Al identificar los

factores de riesgo y la probabilidad de tener descendencia con la enfermedad, se pueden tomar medidas preventivas y planificar un tratamiento adecuado en caso de ser necesario.
(8)

Esta investigación tiene como objetivo: describir la patología y genética de las malformaciones combinadas en la medula espinal y la columna vertebral a causa de un defecto del cierre del tubo neural y sus cubiertas.

MÉTODO

Es una investigación de tipo cualitativa a través de un análisis metódico de información subjetiva en donde se recolecta información de publicaciones en revistas científicas y búsqueda de información en bases de datos por medio del buscador en PubMed, Scielo y Google Scholar con el objetivo de recopilar y analizar información verificada en relación a la espina bífida para realizar una revisión bibliográfica y comparar los resultados obtenidos. También se considera una investigación de tipo descriptiva, ya que a partir de la información recolectada se analizan y detallan todos los aspectos relacionados con el asesoramiento genético en espina bífida, y en base a ello determinar qué exámenes y tratamientos son los más eficaces.

Este trabajo se fundamenta la búsqueda de distintos resultados concretos con el fin de identificar el asesoramiento genético en espina bífida, para poder aplicarlos en los pacientes y obtener buenos resultados tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.

DESARROLLO

Epidemiología

Desde que se descubrió las malformaciones en el tubo neural ha cambiado la incidencia y prevalencia, pero lo más importante es que se ha reducido con diversas intervenciones y con gran ayuda del aumento de las pruebas de detección fetal, no obstante, en los Estados Unidos la prevalencia frecuente de espina bífida entre los siguientes años 1999 y 2007 fue de 3,17/10 000 nacidos vivos. Se cree que las mujeres hispanas tienen una alta tasa de embarazos afectados por defectos del tubo neural.

Por lo tanto, los hispanos a nivel mundial tienen una prevalencia de 3,8/10.000 nacidos vivos en relación con los afroamericanos hispanos que tienen una tasa de 2,73/10.000 y los blancos no hispanos con 3,09/10.000. (9)

En Ecuador entre los años 1995 y 2000 se llegó a desarrollar muchas anomalías congénitas de 66,3 % a 74,1% por 10.000 habitantes, posteriormente se determinó 51.375 altas por malformaciones congénitas en el transcurso de 7 años, no obstante 16.679 admisiones fueron de niños menores de 1 año de edad, con una tasa de prevalencia de nacimientos de 72.33 de 10, 000 nacimientos. (10)



La espina bífida es una anomalía congénita que se produce cuando la columna vertebral del feto no se cierra correctamente durante el desarrollo embrionario. ⁽¹¹⁾

Desde una perspectiva genética, la espina bífida puede ser causada por diferentes factores. En algunos casos, puede ser el resultado de una mutación genética que afecta directamente al desarrollo de la columna vertebral del feto. Se ha identificado una mutación en el gen VANGL1 que, con la espina bífida oculta, la forma más leve de la enfermedad. Esta mutación parece afectar al desarrollo de los nervios espinales y a la forma en que se conectan con la columna vertebral. ⁽¹²⁾

En la mayoría de los casos, la espina bífida es el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales. Se sabe que la falta de ácido fólico durante el embarazo aumenta el riesgo de que el feto desarrolle espina bífida, ya que ácido fólico es esencial para el desarrollo de las células y tejidos del feto y si hay insuficiente de este puede afectar directamente al cierre de la columna vertebral. ⁽¹³⁾

Actualmente, se ha descubierto que hay ciertos genes que pueden aumentar el riesgo de desarrollar espina bífida cuando se combinan con ciertos factores ambientales. Una variante del gen MTHFR que parece aumentar el riesgo de espina bífida en las mujeres embarazadas que tienen deficiencia de ácido fólico, hay que recordar que este gen está involucrado en el metabolismo del ácido fólico y su variante puede dificultar la absorción del ácido fólico en el cuerpo por lo que puede existir una deficiencia del mismo, lo que afecta al correcto cierre del tubo neural. ⁽¹⁴⁾

La espina bífida es una enfermedad compleja que, aunque se han identificado algunos genes específicos que están relacionados con la enfermedad, aún se desconoce gran parte de la genética subyacente. Sin embargo, se están llevando a cabo investigaciones activas para comprender mejor la genética de la espina bífida y desarrollar nuevos enfoques preventivos y terapéuticos. ⁽¹⁵⁾

En cuanto a las implicaciones clínicas de la genética de la espina bífida, es importante destacar que la identificación de factores genéticos específicos puede ayudar a identificar a las personas que tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Por ejemplo, se pueden realizar pruebas genéticas a las mujeres embarazadas para determinar si tienen una variante del gen MTHFR que aumenta el riesgo de espina bífida. En caso afirmativo, se puede administrar una dosis más alta de ácido fólico para prevenir la enfermedad. ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

La comprensión de la genética relacionada con la enfermedad de la espina bífida también puede ayudar a desarrollar nuevos tratamientos para la enfermedad por lo que los científicos actualmente están realizando estudios para explorar el uso de terapias génicas para corregir las mutaciones genéticas subyacentes que causan la enfermedad. ⁽¹⁶⁾

Mecanismo de acción del ácido fólico

El ácido fólico es una vitamina esencial del complejo B que se encuentra en muchos alimentos, como en las legumbres, verduras de hoja verde, frutas y cereales fortificados. Se ha demostrado que el ácido fólico desempeña un papel muy importante en la prevención de defectos del tubo neural, incluyendo la espina bífida. ⁽¹⁷⁾

El mecanismo de acción del ácido fólico en la prevención de defectos del tubo neural es complejo y aún no se comprende completamente. Sin embargo, se cree que el ácido fólico afecta el metabolismo de los aminoácidos y las purinas, lo que a su vez afecta la síntesis de ADN y la división celular durante el desarrollo embrionario. ⁽¹⁸⁾

En el caso específico de la prevención de defectos del tubo neural, se ha demostrado que el ácido fólico juega un papel importante en el cierre del tubo neural durante las primeras etapas del embarazo, ya que hay que recordar que el tubo neural es una estructura que se desarrolla en las primeras semanas de gestación y que eventualmente se convertirá en el cerebro y la médula espinal del feto, si este no se cierra completamente, puede producirse una malformación congénita, como es en este caso la espina bífida. ⁽¹⁹⁾

El ácido fólico es necesario para la síntesis de ADN y ARN, lo que es esencial para la división y el crecimiento celular adecuado durante el desarrollo embrionario, también ayuda a reducir la cantidad de homocisteína en la sangre, un aminoácido que se ha relacionado con un mayor riesgo de defectos del tubo neural. Además, puede ayudar a mejorar la función de las células que se encargan de cerrar el tubo neural. ⁽²⁰⁾

Siempre se recomienda que todas las mujeres en edad fértil consuman una cantidad adecuada de ácido fólico, incluso si no están planeando quedar embarazadas, esto se debe a que la mayoría de los defectos del tubo neural ocurren en las primeras semanas de gestación, cuando muchas mujeres todavía no saben que están embarazadas. La ingesta recomendada de ácido fólico varía según la edad y la situación de cada mujer, pero generalmente se recomienda una ingesta diaria de al menos 400 microgramos. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

Pruebas genéticas para detectar espina bífida

Existen varias pruebas genéticas para detectar la espina bífida durante el embarazo. Algunas de las pruebas genéticas más comunes incluyen:

Prueba de detección triple o cuádruple

Esta prueba de sangre se realiza entre las semanas 15 y 20 de gestación y mide los niveles de ciertas proteínas y hormonas en la sangre de la madre. Puede identificar un mayor riesgo de defectos del tubo neural, incluyendo la espina bífida. ⁽²³⁾⁽²⁴⁾



Prueba de detección del ADN fetal

Esta prueba de sangre también se realiza durante el segundo trimestre y analiza el ADN del feto que se encuentra en la sangre de la madre. Esta prueba puede identificar ciertos cambios en los genes que se asocian con la espina bífida y otros defectos del tubo neural. (25)

Ultrasonido fetal

Esta prueba de imagen utiliza ondas sonoras para crear una imagen del feto. Un ultrasonido fetal puede mostrar anomalías físicas en el feto, como una columna vertebral anormal o líquido en el cerebro. (26)

Amniocentesis

Esta prueba invasiva implica la extracción de una pequeña cantidad de líquido amniótico para analizar el ADN del feto. La amniocentesis se realiza generalmente después de la semana 15 de gestación y es más precisa que las pruebas de detección. (27)

Biopsia coriónica

Esta prueba invasiva implica la extracción de una pequeña cantidad de tejido placentario para analizar el ADN del feto. La biopsia coriónica se realiza generalmente entre las semanas 11 y 14 de gestación y también es más precisa que las pruebas de detección. (28)

Es importante tener en cuenta que todas estas pruebas tienen ciertos riesgos y beneficios, y la decisión de realizar una prueba genética específica debe ser tomada por la madre y su equipo médico en función de la situación individual.

CONCLUSIONES

El presente trabajo de investigación al ser una revisión bibliográfica se basa en la recopilación y análisis de información previamente publicada en artículos científicos y otras fuentes de investigación. Se analizó una amplia gama de información y se llegó a una compilación de los conocimientos actuales en el campo de la genética y las enfermedades neurodegenerativas.

En base a la investigación realizada se determinó que es necesario las mujeres embarazadas acudan a realizarse exámenes de detección de rutina para lograr identificar temprano los defectos en el tubo neural, y así de esta manera ayudar en la intervención terapéutica y en el asesoramiento genético. (29)

Se estableció que el asesoramiento genético tiene una gran relevancia en la patología de la espina bífida ya que permite que las familias tomen decisiones sobre su salud y su

futuro, además si ya se identifican los factores de riesgo y la probabilidad de tener descendencia con la enfermedad se puede planificar medidas de prevención y tratamiento.⁽³⁰⁾

Es importante manifestar que varios ensayos clínicos han demostrado que la prevención primaria con ácido fólico disminuye la incidencia de estos defectos en el tubo neural, ya que el ácido fólico es necesario para la síntesis de ADN y ARN, para la división celular y el crecimiento celular adecuado durante el desarrollo embrionario.⁽²²⁾

La revisión bibliográfica realizada ha demostrado la importancia del asesoramiento genético en el manejo de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la enfermedad de la espina bífida. La identificación de los factores genéticos y ambientales que pueden influir en el desarrollo de estas enfermedades es fundamental para ofrecer un adecuado asesoramiento genético a las familias afectadas y prevenir la transmisión de estas enfermedades a la descendencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pardo R, Suazo J, Castillo S, editores. Estudios genéticos sobre espina bífida en Chile ¿Por dónde comenzar? [Internet]. Vol. 22. Revista Hospitalari Clinica de la Universidad de Chile; 2020 [citado el 16 de marzo de 2023]. Disponible en: https://redhcuch.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/estudios_geneticos_espina_bifida.pdf
2. Expósito Tirado JA, Cruz Reina C, Del Pino Algarrada R, Cano Rodríguez V, Cayuela A. Estudio descriptivo de 128 casos de espina bífida paralítica. Rehabil (Madr, Internet) [Internet]. 2002 [citado el 13 de marzo de 2023];36(4):208–14. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-rehabilitacion-120-articulo-estudio-descriptivo-128-casos-espina-S0048712002732787>
3. Segundo RC, García DB, Valladares Baena A, Arredondo Cruz C. PRESENTACIÓN DE CASO [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubtecsal/cts-2019/cts192q.pdf>
4. Díaz Sanhueza C, Pardo Vargas RA, Bustos P. Manifestaciones neurológicas asociadas a espina bífida en adultos. Semergen [Internet]. 2018 [citado el 13 de marzo de 2023];44(4):276–80. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-manifestaciones-neurolgicas-asociadas-espina-bifida-S1138359317302770>
5. Jauffret E. Espina bífida. EMC - Kinesiterapia - Med Fís [Internet]. 2006;27(3):1–24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1293296506471012>



6. Quispe Laura MG. Revista de Actualización Clínica Investiga. Revista de Actualización Clínica Investiga [Internet]. [citado el 13 de marzo de 2023];2389. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000600007&script=sci_arttext&tlng=es
7. Church PT, Castillo H, Castillo J, Berndl A, Brei T, Heuer G, et al. Prenatal counseling: Guidelines for the care of people with spina bifida. J Pediatr Rehabil Med [Internet]. 2020;13(4):461–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/prm-200735>
8. Stoll K, Jackson J. Supporting patient autonomy and informed decision-making in prenatal genetic testing. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2020;10(6):a036509. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a036509>
9. Fetal Care Center Dallas. What is genetic counseling? [Internet]. Fetal Care Center Dallas. 2021 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://fetalcaredallas.com/blog/what-is-genetic-counseling/>
10. Brea CM, Munakomi S. Spina Bifida. Statpearls Publishing; 2022.
11. Gabriela M, Vinueza M. Pontificia Universidad Católica del Ecuador “Evaluación: conocimiento y consumo de ácido fólico, para la prevención del defecto del tubo neural en el recién nacido, en mujeres en etapa de puerperio del hospital gineco -obstétrico ‘isidro ayora’ (hgoia) de la ciudad de quito. estudio comparativo entre las mujeres que tuvieron controles prenatales vs las que no tuvieron” [Internet]. Edu.ec. [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/7356/11.27.001643.pdf>
12. CDC. What is Spina bifida? [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/facts.html>
13. Mohd-Zin SW, Marwan AI, Abou Char MK, Ahmad-Annuar A, Abdul-Aziz NM. Spina bifida: Pathogenesis, mechanisms, and genes in mice and humans. Scientifica (Cairo) [Internet]. 2017;2017:1–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5364827>
14. UCL. Spina bifida can be caused by uninherited genetic mutations [Internet]. UCL News. 2021 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ucl.ac.uk/news/2021/feb/spina-bifida-can-be-caused-uninherited-genetic-mutations>
15. Cao R, Xie J, Zhang L. Abnormal methylation caused by folic acid deficiency in neural tube defects. Open Life Sci [Internet]. 2022;17(1):1679–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/biol-2022-0504>



16. CDC. MTHFR gene, folic acid, and preventing neural tube defects [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/mthfr-gene-and-folic-acid.html>
17. UCSF Benioff Children's Hospitals. Spina Bifida [Internet]. ucsfbenioffchildrens.org. 2023 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ucsfbenioffchildrens.org/conditions/spina-bifida>
18. Harvard T.H. Chan. Folate (folic acid) – vitamin B9 [Internet]. The Nutrition Source. 2023 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/folic-acid/>
19. Fernando I, Watson S. Folic acid: Benefits, foods, deficiency, and more [Internet]. Healthline. 2022 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.healthline.com/nutrition/folic-acid>
20. Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2006;7(9):724–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1986>
21. Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. J Biomed Sci [Internet]. 2014;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-014-0077-z>
22. Mao Y, Hu H, Chen D, Fang Y, Liu J, Li M, et al. Investigating continuation of folic acid supplementation during peri-conceptual period: a community-based cross-sectional study. Reprod Health [Internet]. 2023;20(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12978-023-01564-5>
23. Adams JB, Kirby JK, Sorensen JC, Pollard EL, Audhya T. Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients. Matern Health Neonatol Perinatol [Internet]. 2022;8(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40748-022-00139-9>
24. Mount Sinai Health System. Quadruple screen test [Internet]. Mount Sinai Health System. 2023 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.mountsinai.org/health-library/tests/quadruple-screen-test>
25. Penn Medicine. Neural Tube Defect Screening [Internet]. Pennmedicine.org. 2023 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.pennmedicine.org/for-patients-and-visitors/find-a-program-or-service/obstetrics/prenatal-genetic-testing/diagnosis-and-screening-services/neural-tube-defect-screening>



26. Coleman BG, Langer JE, Horii SC. The diagnostic features of Spina bifida: The role of ultrasound. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2015;37(3):179–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000364806>
27. Robinson J. Amniocentesis. *Semin Intervent Radiol* [Internet]. 2022 [citado el 13 de marzo de 2023];9(02):87–97. Disponible en: <https://www.webmd.com/baby/pregnancy-amniocentesis>
28. Johns Hopkins Medicine. Chorionic villus sampling (CVS) [Internet]. *Hopkinsmedicine.org*. 2019 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/chorionic-villus-sampling-cvs>
29. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015; 1:15007. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.7>
30. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet* [Internet]. 2004;364(9448):1885–95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360417445X>

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

FAGG, JIMG y MISS: participaron en la conceptualización, curación de datos, redacción, redacción del borrador original, revisión y edición.

Financiación:

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

