

Defectos de tubo neural en hijos de mujeres expuestas a contaminantes ambientales en la zona metropolitana de Guadalajara 2003-2005

Felipe Farias Serrato

RESUMEN

Los defectos en la formación del tubo neural son causa de muchas malformaciones que cambian la vida de las personas que las sufren y sus familias. Algunos de estos defectos son causados por la toxicidad de diversas sustancias como el tabaco o el tolueno así como la falta de nutrientes o vitaminas sobre todo el ácido fólico y desde luego las alteraciones genéticas cada vez más estudiadas. En el trabajo se analizan 77 recién nacidos en cuatro hospitales durante dos años en la ciudad de Guadalajara, Jalisco. La posible prevención de esta situación se plantea.

Palabras claves: defectos del tubo neural causados por tóxicos, nutricionales, genéticos, prevención.

NEURAL TUBE DEFECTS ARE CONTAMINATION IN GUADALAJARA, MÉXICO

ABSTRACT

Neural tube defects are the source of many malformations that change the life of the person many of these defects are caused by the toxic effect of different products, tobacco, toluene) deficit in folie acid intake among others and also vary in forms, hydrocephalus face malformations, meningocele among others like the

Recibido: Aceptado:

Departamento de Neuroradiocirugía. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Felipe Farias Serratos. Departamento de Neuroradiocirugía. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama 14269 México, D.F.

genetic change of more recent study. We analyzed 77 newborns with neural tube defects from four hospitals in two years in Guadalajara, Jalisco. The possible prevention of this situation is presented.

Key words: neural tube defects, toxic, nutritional, prevention.

Planteamiento del problema

Diversos estudios evidencian el aumento en la incidencia de defectos de cierre de tubo neural asociados no solo a factores genéticos sino también a factores ambientales como los encontrados en áreas industriales donde se manejan derivados de hidrocarburos; el principal riesgo de exposición lo representan las madres gestantes que laboran en dichas industrias y se manifiesta en hijos con defectos de cierre de tubo neural.

Se han continuado estudios para identificar otras causas de malformaciones congénitas en humanos, sin embargo, casi todos los estudios concluyen que en 60 a 70% de las malformaciones congénitas, no se conoce una causa definida. Las causas identificadas son: alteraciones cromosómicas 3-5 %, mutaciones genéticas 20%, agentes ambientales 4%, infecciones 3%, drogas 3%, del resto se desconoce la causa¹⁻⁴.

Entre las MC (malformaciones congénitas), los DTN (Defectos de tubo neural) ocupan un capítulo especial por el daño implícito a diversas estructuras del sistema nervioso que los hace comúnmente incompatibles con la vida.

A principios de la década de 1980 en el ámbito mundial se estimó una prevalencia de 13.1 casos de DTN por 1 000 abortos espontáneos, y de 10 casos de

DTN por 10 000 nacidos vivos⁸. Según el Atlas Mundial de Defectos Congénitos, basado en algunos registros hospitalarios de MC, en 1998 México tuvo la prevalencia de anencefalia más alta del mundo: 15.8 por 10 000 nacidos vivos⁹. Durante el periodo 1994-1997 en México y en estados como Nuevo León, que cuenta con uno de los mejores índices de desarrollo del país, los defectos del tubo neural ocuparon el segundo lugar como causa de mortalidad infantil (21 %), precedidos por las malformaciones congénitas del sistema circulatorio (42%)^{10,11}.

Los tipos de DTN más comunes son la anencefalia, la espina bífida y el encefalocele, que representan 95 % de los casos^{12,13}. Estos padecimientos son resultado de un inadecuado proceso de cierre céfalo-caudal del tubo neural, que se suscita en el periodo de embriogénesis y que asegura el aislamiento del sistema nervioso central del exterior, pudiendo afectar la región cerebral, la medular o ambas e involucrando en mayor o menor grado tejidos meningeo y oseo, músculos y piel^{2,14-16}.

En México, los DTN presentan una amplia variabilidad temporal y geográfica. No obstante, se ha señalado que 8 de cada 10 casos de DTN se concientran en estados de la zona centro del país^{11,17}, aunque hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio que permita conocer con precisión la distribución temporal y espacial de estas patologías¹⁸.

En sentido amplio, el desarrollo embrionario del sistema nervioso constituye un reflejo de la complejidad de este sistema. Por tanto no es sorprendente que sea tan elevado el número de alteraciones evolutivas diferentes. También existe una variación considerable en las lesiones de, forma que no siempre se ajustan perfectamente a alguna de las categorías descritas^{2,5,19}.

Uno de los factores más importantes que determinan la naturaleza de cualquiera de estas lesiones es el momento cronológico en el que se produce la alteración básica. Cuando dos alteraciones básicas se producen en el mismo momento de la etapa de desarrollo fetal, es probable que produzcan malformaciones muy similares²⁰⁻²².

En la mayor parte de las malformaciones, no conocemos con certeza las contribuciones relativas de los factores hereditarios y adquiridos, aunque en los trastornos asociados con anomalías cromosómicas predominan claramente los factores hereditarios. Entre los agentes ambientales conocidos como productores de malformaciones se encuentran:

- Las infecciones maternas y fetales.
- Los fármacos ejemplo: talidomida.

- La anoxia e insuficiencia circulatoria fetales.
- Los agentes físicos y químicos (radiación ionizante).
- Las fuerzas mecánicas como las bandas amnióticas^{2,5,20,23}.

Hay tres tipos de anomalías congénitas del sistema nervioso: **a.** anomalías estructurales que resultan de organogénesis anormal ejemplo: defectos del tubo neural (DTN) que se deben al desarrollo anormal del tubo neural. **b.** Alteraciones en la organización de las células del sistema nervioso (como las que se deben a dosis altas de radiación y desnutrición grave) que causan retraso mental. **c.** Errores del metabolismo, que con frecuencia son hereditarios y originan retraso mental grave y que se deben a acumulación de sustancias tóxicas ejemplo: fenilcetonuria, o deficiencias de sustancias esenciales, como hipotiroidismo congénito^{2,6,24,25}.

Son comunes las anomalías congénitas del sistema nervioso central (alrededor de tres por 1000 nacimientos). Los defectos de cierre de tubo neural (DTN) causan la mayor parte de los casos (ejemplo espina bífida quística)^{26,27}. Las anomalías pueden limitarse al sistema nervioso o pueden incluir los tejidos que lo recubren (hueso, músculo y tejido conjuntivo)^{28,29}.

Possiblemente la mayor parte de los defectos del SNC se deben a una combinación de factores genéticos y ambientales^{1,30,31}. Las grandes anomalías congénitas (ejemplo meroanencefalia) son incompatibles con la vida. Otros defectos graves como espina bífida con meningocele suelen causar incapacidad funcional, ejemplo: parálisis de músculos de los miembros inferiores^{31,32}.

Casi todas las anomalías congénitas de la médula espinal se deben a defectos del cierre del tubo neural durante la cuarta semana del desarrollo^{6,33,34}. También los defectos del tubo neural (DTN) resultantes incluyen tejido que re cubre la médula espinal: meninges, arcos vertebrales, músculo y piel. Las anomalías que afectan los arcos vertebrales se denominan espina bífida²⁴. Este término indica falta de fusión de las mitades embrionarias los arcos vertebrales que es común a todos los tipos de espina bífida.

También la médula espinal sufre anomalías graves. La espina bífida varía desde tipos clínicamente importantes hasta anormalidades menores sin esta importancia².

Varias observaciones se han opuesto a la creencia de que el embrión humano está protegido contra causas exógenas del mal desarrollo. La irradiación durante el primer trimestre del embarazo, las infeccio-

nes por rubéola y citomegalovirus, severo hipotiroidismo de la madre durante mismo periodo y la acción de aminopterina, alcohol, vitamina A, y talidomida todos originan serios problemas del desarrollo. También las madres recibiendo drogas anticonvulsivantes durante los meses tempranos del embarazo tienen un ligero incremento en el riesgo de desarrollo de defectos del nacimiento (aproximadamente 5%, comparado con 3% de la población general)^{24,35,36}. El mayor riesgo es con trimetadiona, pero la fenitoína, carbamazepina, valproato y fenobarbital también han sido implicados^{1,3,17}.

Las sustancias ambientales sospechosas de causar malformaciones congénitas en los seres humanos son:

- a. Contaminantes y aditivos alimenticios:

Cadmio, mercurio, ciclamatos, glutamato monosódico, dioxina, nitrato, diclorodifénil-tricloroetano, bifenil polihalogenados, colorantes alimenticios, sacarina, tintes para el pelo, sodio fluorado, plomo.

b. Sustancias naturales:

Papas, cynaide

c. Drogas

alcohol, metadona, cigarros, fenciclidina, café, té, inhalar gasolina, mascar tabaco, ácido lisérgico-dietilamida, inhalar gasolina, mascar tabaco, ácido lisérgico-dietilamida, inhalar tolueno, marihuana.

d. Exposición ocupacional:

gases anestésicos, solventes ácidos, adhesivos para spray para el pelo hexaclorofeno, hidrocarburos, solventes orgánicos, sus anclas usadas en fundición^{26,37,38}. industrias de impresión y laboratorios químicos.

e. Drogas antiepilepticas:

trimetadiona, fenitoína¹⁷

METODOLOGIA

1. *Tipo de estudios*

Descriptivo, observacional, transversal

2. *Tamaño de la muestra*

Se estudiaron 77 recién nacidos con defectos de cierre de tuvo neural (DCTN) a través de la recolección de la totalidad de los casos en las tres instituciones elegidas durante el período 2003-2005:

a. Instituto Mexicano del Seguro Social

- clínica 45
- clínica 46

b. Instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado (ISSSTE) - Hospital

Regional Dr. Valentín Gómez Farias

c. Hospital civil de Guadalajara Dr. Juan 1. Menchaca

Criterios de inclusión de la madre:

- Edad de los 15 a 45 años
- Exposición a factores ambientales en el primer trimestre del período de gestación.
- Antecedente de exposición a factores ambientales o químicos en el trimestre previo al embarazo.
- Residentes de la Zona Metropolitana de Guadalajara y que sean atendidas en las instituciones de salud antes referidas.

Criterios de inclusión del recién nacido:

- Clasificados como malformados a expensas de defectos de cierre de tubo neural corroborado con las historias clínicas realizadas por pediatras.
- Que su peso fuera mayor de 500 gramos Con edad gestacional mayor de 28 semanas.

Definición de caso: Se consideró malformado a todo recién nacido que presentó alteraciones morfológicas externas y/o internas que fueran clínicamente detectables.

Criterios de no inclusión madres:

- Edad mayor de 41 años y menor de 15 años.
- Haber sido expuesta a radiaciones de tipo ionizante en el primer trimestre del embarazo.
- Presentar enfermedades venéreas durante el primer trimestre del embarazo. - Tomar drogas antiepilepticas durante el primer trimestre del embarazo.

VARIABLES

- Defectos de cierre de tubo neural
- Variables independientes:
- Tabaquismo Alcoholismo
- Drogas
- Exposición de padre y de la madre
- Edad de los padres

VARIABLES INTERVINIENTES:

- Enfermedad aguda Enfermedad crónicas
- Fiebre
- Medicamentos para el dolor, fiebre
- Anticonceptivos Antibióticos

DISCUSIÓN

En el aspecto ambiental respecto de las variables de consumo de alcohol (0 casos) y drogas (0

casos) por parte de la madre no se identificó una relación entre estas y la presencia de defectos de cierre de tubo neural (DCTN).

Respecto del consumo de tabaco (2 casos) se identificó una relación significativa, es importante recordar que las sustancias químicas de la hoja nicotina tabacum con las precursoras de las aproximadamente 4,000 sustancias que aparecerán en el humo; la mayoría de los autores reporta que los efectos del tabaco son atribuibles a la hipoxia crónica, debida al aumento de la carboxihemoglobina, tanto en la madre como en el feto, además de serio a los cambios estructurales placentarios y de la vasoconstricción de las arterias uterinas inducidas por la nicotina, que origina una reducción crónica del flujo placentario, este fenómeno negativo puede ser más intenso cuando la mujer fuma en los 3 primeros meses de gestación, momento en que la demanda sanguínea del feto es más acusada y los fetos más vulnerables al desarrollo de malformaciones congénitas. La nicotina se encuentra en grandes cantidades, en el sistema nervioso central (SNC) sobre todo en la sustancia gris; las zonas de mayor captación de nicotina son cerebro, hipófisis y glándulas suprarrenales; esta atraviesa fácilmente la barrera placentaria, lo que permite que llegue al feto en cantidades suficientes como para producir efectos sobre órganos concretos y se además se excreta en la leche materna³⁹.

No se encontró relación significativa entre la exposición de los padres a solventes y específicamente con el tolueno, como nos planteamos originalmente en la hipótesis con la asociación a los DCTN, sin embargo, es necesario diseñar estudios enfocados en estas variables, por lo que los resultados encontrados no son concluyentes.

En el presente estudio no se encontró evidencia significativa entre los DCTN y la exposición ocupacional del padre y de la madre coincidiendo con Pérez-Molina, aunque entre las sustancias que desprenden el tabaco durante la combustión se encuentran hidrocarburos policíclicos aromáticos tipo benzopireno y tolueno, sin embargo, es necesario realizar estudios con especial énfasis en estos rubros para evaluar jornada laboral, tiempo neto de exposición, partículas por millón de los solventes en cuestión y antigüedad en su actividad laboral.

En este estudio se encuentran resultados similares a los de Alfaro-Alfaro¹ respecto a la presencia de defectos del cierre del tubo neural (DCTN) con predominio en el sexo femenino comparados con el masculino, existiendo 1.4 mujeres por cada hombre. La mayor frecuencia de DCTN en el sexo femenino

puede ser explicada sin implicar diferencias en los mecanismos del cierre del tubo neural. De acuerdo a la hipótesis multifactoriales del umbral, al ser los embriones femeninos más lentos en su desarrollo que los masculinos durante la primera parte de la neurulación, cuando se cierra la parte superior del tubo neural, son más susceptibles a los efectos adversos; y de este modo el sexo femenino está más propenso a presentar DCTN⁴⁰.

La edad gestacional, peso, talla y perímetrocefálico fueron menores en los Recién nacidos con DCTN, resultados similares a los de Pérez-Molina, lo que puede explicarse en el caso de la anencefalia, pues esta se acompaña de una disminución de la velocidad del crecimiento intrauterino^{1,2}.

La hidrocefalia se presentó en solo cuatro casos y ellos requirieron la colocación de DVP (derivación ventrículo peritoneal), esto se encuentra por debajo de algunos estudios como el de Expósito-Tirado quién reporta hasta 95 % de sus casos con hidrocefalia y 79% de ellos requieren DVP, pero lo asocian con presencia de alergia al látex con esta patología (Cremer, Ylitalo).

No se reportaron embarazos gemelares o múltiples con defecto en el cierre del tubo neural, Layde reporta la asociación para productos gemelares y malformaciones congénitas externas, quién compara embarazos gemelares con embarazos únicos, encontrando que los primeros tienen 50% más probabilidades de presentar malformaciones congénitas externas que los embarazos simples⁴¹.

De los defectos de tubo neural estudiados, el más frecuente fue la mielomeningocele, seguido por el meningocele y en tercer lugar la anencefalia, difiriendo estos resultados a los encontrados por Pérez Molina, quién reporta mayor frecuencia de anencefalia, seguida de mielomeningocele y meningocele, pero coincidiendo con Expósito-Tirado, Cruz-Reina.

En relación con la mayor tasa de prevalencia de defectos de tubo neural, Slattery y Janeric, reportan que la pobreza aguda o crónica contribuye a que la mayor tasa de prevalencia de DCTN se incrementen⁴², lo anterior puede ser debido a la influencia ejercida por el estrato socioeconómico más bajo sin poder precisar los factores específicos que pudieran ser responsables.

En relación al tipo y nivel neurológico el más frecuente fue el mielomeningocele en el nivel lumbar con 22 casos, coincidiendo con Expósito-Tirado, Cruz-Reina.

El grupo por edad más frecuente de la madre fue de 26 a 30 años con 22 casos, seguido por el gru-

po de edad de 31-35 años con 21 casos, sumando en conjunto 43 casos coincidiendo con lo reportado por expósito-tirado, Cruz-Reina, quién reporta la mayor frecuencia de DCTN en el grupo de mujeres de edad de 26-35 años. Está descrito que existe una mayor frecuencia de casos entre las madres muy jóvenes y las de mayor edad. No pudiendo obtener conclusiones en nuestro trabajo debido a que sólo tenemos número absoluto de casos pero no datos de incidencia. Sin embargo, la edad materna por arriba de 26 años si correlaciona en nuestro estudio con la mayoría de los casos encontrados de DCTN.

El grupo por edad más frecuente de los padres fue de 21-25 años con 24 casos, seguido por el grupo de edad de 26-30 años con 17 casos, difiriendo con lo reportado por Pérez Molina, quién reporta la mayor frecuencia de DCTN en el grupo de hombres de 26 a 30 años.

La mayoría de madres presentaron una escolaridad máxima de primaria con 42 casos, seguidas de las madres de escolaridad secundaria con 26 casos, en el caso de los padres la distribución fue similar con 33 y 27 padres con escolaridad de primaria y secundaria respectivamente, aunque no hay estudios que refieran esta variable se puede relacionarla misma con el estrato socio económico mas bajo como refieren Slattery y Janeric.

No se presentó consanguinidad entre los padres y presencia de defectos de cierre del tubo neural que coincide con el estudio de Pérez-Molina y el de expósito-tirado, Cruz-Reina. La exposición a enfermedades de menos de un mes de evolución como la gripe, faringoamigdalitis, infección de vías urinarias y amenaza de aborto se asociaron con una mayor frecuencia de defectos de cierre de tubo neural (DCTN), coincidiendo con Pérez- Molina; en el mismo sentido Mutchinick y colaboraciones en su estudio realizado en hospitales que brindan atención a la población abierta de la República Mexicana entre 1978 y 1984, encontraron una mayor frecuencia de gripe en las madres de los recién nacidos con DCTN, Zhang J y Cai W¹⁴, en un estudio realizado en Shanghai entre 1986-1987, informaron un riesgo moderadamente elevado de DCTN en mujeres que informaron haber tenido un resfriado con o sin fiebre durante el primer trimestre del embarazo, y estos riesgos se incrementaron notablemente en los casos de anencefalia y en los de espina bífida.

Para explorar con mayor profundidad la posibilidad de esta asociación se requiere realizar estudios diseñados de manera especial para tal fin.

La frecuencia de la exposición a alguna enfer-

medad de más de un mes de evolución durante el primer trimestre del embarazo no tuvo una significancia estadística con solo tres casos, contrario a lo encontrado en el estudio de Pérez Molina.

La exposición al grupo de medicamentos en general se asoció con DCTN, al analizar los medicamentos involucrados con mas frecuencia en esta exposición, destacaron por su frecuencia la ampicilina, multivitamínicos y acetaminofén.

La exposición a ampicilina se asoció con DCTN, lo anterior puede ser debido a su amplio uso durante el embarazo para tratar diversos tipos de infecciones, y estas últimas podrían tener relación con la etiología multifactorial de los DCTN, ya que la ampicilina es un medicamento que no se ha relacionado con teratogenicidad.

Se encontró asociación entre la exposición a acetaminofén y la presencia de defectos en el cierre del tubo neural. En el mismo sentido Mutchinick, et al⁴³ reportaron una mayor frecuencia de exposición a analgésico; sin embargo no precisaron cuales fueron los analgésicos utilizados; y Pérez-Molina et al, encontraron una mayor frecuencia a acetaminofén en las madres de recién nacidos con defectos del tubo neural.

El acetaminofén inhibe in vitro el crecimiento de *Bacillus Subtilis* y líneas de células eucarióticas incluyendo células derivadas de humanos y puede producir efectos teratogénicos por la disminución de la división celular, sin embargo, estos aparecen a concentraciones diez veces mayores que la alcanzaba en plasma a dosis terapéuticas. El acetaminofén atraviesa la barrera placentaria, Collins refiere que a pesar de su uso extensivo no se han informado efectos teratogénicos, pero no se han llevado a cabo estudios clínicos y epidemiológicos adecuados para evaluar su uso en el embarazo⁴⁴.

Para saber más en relación con la posible asociación entre la exposición a acetaminofén y los DCTN, se requiere realizar estudios diseñados de forma especial para tal fin.

El empleo de multivitamínicos se asocio con la presencia de DCTN, un explicación en relación con lo anterior es la posibilidad de que las madres hayan tomado vitaminas para mejorar su condición general de salud, que podría estar afectada por alguna enfermedad subyacente, que a su vez pudiera tener relación con la mayor frecuencia de DCTN. Llama la atención que las madres encuestadas refirieron en su mayoría no tomar ácido fólico como estrategia planeada para disminuir la frecuencia de DCTN, lo que hace notar la imperiosa necesidad de fortalecer los programas de

uso periconcepcional de ácido fólico para disminuir la prevalencia de DCTN.

CONCLUSIONES

En el aspecto ambiental, en este estudio se encontró una relación significativa entre el tabaquismo y la presencia de defectos del cierre del tubo neural, en particular con el encefalocete, confirmando con esto la relación que existe entre las madres fumadoras y la presencia de las malformaciones fetales tipo DCTN.

A pesar de ser significativa la relación entre tabaco y defectos del cierre del tubo neural sería necesario confirmar el grado de participación de otros agentes incluidos en el consumo del tabaco tales como el tolueno y benzopireno.

El perfil de riesgos para defectos de cierre del tubo neural (DCTN) encontrado en este estudio, fue muy similar al reportado por Alfaro-Alfaro¹, se documentó la falta de asociación con el antecedente de otro malformado en la familia, consanguinidad entre los padres, exposición a enfermedades crónicas, medicamentos, exposición laboral por parte del padre y de la madre a solventes, esta diferencia nos sugiere heterogeneidad causal entre los defectos de cierre del tubo neural (DCTN).

Se concluye que la exposición a enfermedades de menos de un mes de duración entre las que se encuentran rinofaringitis aguda, resfriado común, amigdalitis, otitis media no supurativa, infección de vías urinarias, cérvico-vaginitis y amenaza de aborto; así como el tabaquismo, edad de la madre mayor de 30 años y la edad del padre mayor de 30 años se asociaron con los defectos de cierre del tubo neural (DCTN).

Es importante subrayar que es necesario el fortalecimiento de los programas de uso periconcepcional de ácido fólico para disminuir la prevalencia de los defectos de cierre del tubo neural (DCTN), ya que la mayoría de las madres en el presente estudio tomaron multivitamínicos pero con dosis mínimas de ácido fólico.

Se debe insistir en la medidas preventivas y en el diagnóstico precoz, el nivel neurológico de la lesión determina las deformidades y su grado de lesión.

Resulta indispensable la incorporación de la dimensión ambiental en las unidades de aprendizaje en las licenciaturas en Ciencias de la salud pues es nula la búsqueda de la información ambiental en los expedientes clínicos de los diversos hospitales.

Tambien es urgente la incorporación de las con-

sideraciones ambientales en la formación de los futuros especialistas de las diversas áreas médicas pero con especial énfasis en los residentes de Pediatría, Gineco-obstetricia, Neurología y Neurocirugía pues ellos tienen mayor contacto con las madres y los hijos con DCTN.

Generar una base de datos estatal para el registro de las malformaciones congénitas (MC) que considere la búsqueda de asociaciones causales entre los defectos del cierre del tubo neural y las exposiciones ambientales.

Información a las futuras madres y a las mujeres gestantes sobre los riesgos de autorecetarse medicamentos (como acetaminofén) y su asociación con los DCTN.

Información a las mujeres en edad reproductiva del beneficio de la ingesta de ácido fólico a las dosis recomendadas internacionalmente, como factor protector para el feto en el desarrollo del tubo neural.

Difusión del impacto de la ingesta de ácido fólico en las mujeres embarazadas y la prevención de los defectos de cierre del tubo neural, a través de los diversos medios de comunicación.

Se recomienda a la Secretaría de Agricultura se añada ácido fólico a las dosis aceptadas internacionalmente a los productos lácteos y sus derivados para la prevención de los defectos de cierre del tubo neural (DCTN).

Se recomienda a los legisladores tanto estatales como federales la realización de una iniciativa de ley para hacer posible la añadidura de ácido fólico e algunos alimentos y la prevención de los defectos del cierre del tubo neural (DCTN).

Al gobierno federal y a los estatales se les sugiere la vigilancia del cumplimiento de las Normas Oficiales Mexicanas, respecto a los límites máximos permitidos de sustancias potencialmente teratogénicas.

Para los próximos estudios es necesaria la monitorización de solventes a través de biomarcadores, para establecer una mejor correlación entre los mismos y las malformaciones congénitas.

REFERENCIAS

1. Alfaro-Alfaro N., Prado-Aguilar Carlos, López-Zermeño María del Carmen. Malformaciones congénitas en 75,788 nacimientos consecutivos en cuatro hospitales de Guadalajara, México. Perinatol Reprod HUID 1994; 8: 91-100.
2. Pérez Molina n. Defectos del tubo neural, prevalencia y factores de riesgo. Ginecología y Obstetricia de México. 2002; 70: 443.
3. ATSDR (Agencia Para las Sustancias Tóxicas y el registro de enfermedades) 2000. Reseña toxicológica del tolueno.

- Atlanta, GA. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UD., Servicios de Salud Pública.
4. Hirotomo Saitsu . Shigehito Yamada . Chigako Dwabe . Makoto Ishibashi Kohei Shiota. Development of the posterior neural tube in human embryos. *Anat Embryol* 2004; 209: 107-17.
 5. Almanza G. v., Cantú M. P. *Salud ambiental, con un enfoque de Desarrollo sustentable*. Revista de salud pública y nutrición. Vol. 3 No.3 Julio-Septiembre 2002 pp. 523-27.
 6. Bound JP, Harvey PW, Francis BJ. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control study. *Arch Dis Child*. 1997 Feb; 76 (2):07-12.
 7. Mark Lueoek . Is folie acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ* 2004;328:211-4.
 8. Janerich DT. Female excess in anencephaly and spina bifida: possible gestational influences. *Am J Epidemiol* 1975; Jan; 101(1):70-6.
 9. Jesús Gulzar- Vázquez. I° Edición 1992 Genética clínica, 208-30,370-5.
 10. J John M. Kissane. 8° Edición. Anderson's Pathology páginas 1874-6.
 11. Moore-Persaud, 5° Edición. Embriología clínica 1993, páginas 413-53.
 12. Cragan JD, Roberts HE, Edmonds LD, et al. Surveillance for anencephaly and spina bifida and the impact of prenatal diagnosis. United States, 1985-1994. MMWR CDC Surveill Summ 1995; 44 (SS-4): 1-13.
 13. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832-5.
 14. Kabre A, Badiane SB, Sakhoy. Genetic and etiologic aspects of spina bifida in Senegal. A propos of 121 cases collected at the neurological clinic UHC of Fann. *Dakar Med* 1994; 39(1); 113-9. French.
 15. Lernire RJ. Neural tube defects. *JAMA* 1988;259:558-62.
 16. Rotenstein D, Breen TI. Growth hormone treatment of children with myelomeningocele. *J Pediatr* 1996;128: S28-S31.
 17. Expósito Tirado J. A., Cruz Reina c., Del Pino Algarrada R. Estudio Descriptivo de 128 casos de espina bifida paralítica. Rehabilitación (Madrid) 2002; 36 (4): 208-14.
 18. Finnell RH, Gould A. Pathobiology and genetics of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 suppl 3:14-23.
 19. Shurtleff DB, Luthy DA, Benedetti TJ, Mack LA. Meningomyelocele: management in utero and post natum. *Ciba Found Symp* 1994;181:270-86.
 20. Adams, Víctor, Romper, 6° Edición. *Principles of Neurology* 2004; 1002-13.
 21. Daly S, Mills JL, Molloy AM, et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997; 350: 1666-9.
 22. David G. McLone. T1e etiology of neural tube defects: the role of folic acid *Childs Nerv Syst* 2003;19:537-9.
 23. Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, et al. The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects. *N Engl J Med* 1989;321:430-5.
 24. Edwards MJ, Shiota K, Smith MSR, Walsh DA. Hyperthermia and birth defects. *Reprod Toxicol*1995;9:411-25.
 25. Kawamura, Takato Morioka, Shlomi Nishio, Futoshi Mihara, Masashi Fukui. Cerebral abnormalities in lumbosacral neural tube closure defect: MR imaging evaluation. *Child's Nerv Syst* 2001; 17:405-10.
 26. Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Amey TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *AM J Obstet Gynecol* 1999;180:153-8.
 27. Little J, Elwood JU. Socio-economic status and occupation. In: Elwood JM, Little J, Elwood JH, eds. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Vol. 20 of *Monographs in epidemiology and biostatistics*. Oxford, England: Oxford University Press 1992;456-520.
 28. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983;1:1027-31.
 29. Vidya L, Persad, Michiel C. Van den Hof, Johanne M. Dubé, Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification *CMAJ* Aug. 6, 2002; 167 (3).
 30. Tulipan N, Bruner JP. Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases. *Pediatr Neurosurg* 1998;28: 177 -80.
 31. International Centre for Birth Defects, EUROCAT. World atlas of birth defects. Geneva: World Health Organization 1998;20-31.
 32. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Seller MJ, Harrison MR, Adzick NS. The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg* 1997;2:448-52.
 33. Faust K, Shrewsbury C. A comparative analysis of latex allergy in the healthy versus high-risk paediatric population. *AANA J* 1999; Oct; 67(5); 461-6.
 34. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. A1p1ual report 1998: with data for 1996. Rome: International Centre for Birth Defects, 1998: 100-1.
 35. Botto LD, Yang Q. MTHFR and birth defects: a HuGE review. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1999. (See <http://www.cdc.gov/genetics/hugenetreviews.htm>) (See NAPS document no. 05532 for 24 pages, c/o Microfiche Publications, 248 Hempstead Tpk., West Hempstead, NY 11552).
 36. Hall J, Solehdin F. Folie acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur J d. Pediatr* 1998; 157:445-50.
 37. JM Jr, Edwards MJ, Edwards M1. Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in humans. *Teratology* 1998;58:209-21.
 38. de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, Cornel Me. Periconceptional folic acid intake in the northern Netherlands. *Lancet* 1999; 353:1187.
 39. TJB Dummer, HO Diekinson and L Parker. Adverse pregnancy outcomes around incinerators and crematoriums in Cumbria, north west England, 1956-93 *J. Epidemiol Community Health* 2003;57:456-61.
 40. H Rouviere, A. Delmas. 9° Edición 1996. Anatomía humana descriptiva, topo gráfica y funcional. Tomo III, páginas 601-748.
 41. Lynberg MC, Khoury MJ. Contribution of birth defects to infant mortality among racial/ethnic minority groups, United States, 1983. MMWR CDC surveill Summ 1990;39(ss-3):1-12.
 42. Helwig U, Imai K, Schmahl W. Interaction between undulated and Patch leads to an extreme form of spina bifida in double-mutant mice. *Nat Genet* 1995 Sep; 11 (1); 60-3.
 43. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990;85: 1-9.
 44. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet* 1998; 352:1675-6.