



## TEMA 8-2019:

### “Defectos del Tubo Neural: Factores de Riesgo Etiológico.”

Recibido: 23/09/2018

Aceptado: 11/12/2018

<sup>1</sup> Gretchen Flores Sandí

<sup>1</sup> Médico Especialista en Medicina Legal. Magister Scientiae en Administración de Centros y Servicios de Salud. Máster en Valoración Médica de Incapacidades y Daño Corporal. Departamento Clínico de Medicina Legal, Escuela de Medicina Legal, Universidad de Costa Rica. Correo Electrónico: [grettchenflores@gmail.com](mailto:grettchenflores@gmail.com)

### Resumen

Los defectos del tubo neural son malformaciones congénitas graves cuyo diagnóstico prenatal permite orientar el manejo obstétrico, esto también puede aumentar las expectativas de los usuarios de los servicios médicos e incrementar aún más la complejidad existente en el análisis del nexo causal en un peritaje médico legal de denuncias por responsabilidad profesional, y justifica la actualización de conceptos sobre los factores de riesgo etiológico de estos defectos, que estén identificados en la literatura médica científica reciente. Con este objetivo se realiza esta revisión, obteniendo que la etiología de la mayoría de los defectos del tubo neural parece ser multifactorial e involucra factores genéticos y ambientales y probablemente requiera la contribución de más de un elemento, por lo que no es posible relacionar directamente a un solo factor, como por ejemplo la carencia de suplemento de ácido fólico durante el período prenatal, con una malformación de este tipo, ni descartar otras causas, además de que muchos de los mecanismos moleculares aún se encuentran en estudio. En el establecimiento del nexo de causalidad debe haber suficiente evidencia para aceptar completamente que existe una relación directa entre la no exposición o exposición a un factor y el efecto clínico (resultado). Es de esperar

que el descubrimiento de nuevos genes y factores epigenéticos relacionados con el defecto produzca nuevos enfoques preventivos; asesoramiento genético mejorado; e información pronóstica mejorada y nuevas estrategias terapéuticas, por lo cual el análisis médico forense paralelamente aumentará de complejidad en caso de que se establezcan denuncias en este sentido.

### Palabras clave

Defectos del tubo neural; etiología, factores de riesgo; medicina legal.

### Abstract

The defects of the neural tube are serious congenital malformations whose prenatal diagnosis allows to guide the obstetric management, this can also increase the expectations of the users of the medical services and increase even more the existing complexity in the analysis of the causal link in forensic analysis of complaints about professional responsibility, and justifies the updating of concepts about the etiological risk factors of these defects, which are identified in the recent scientific medical literature. With this objective, this review is carried out, obtaining that the etiology of most neural tube defects seems to be multifactorial and involves genetic and environmental factors and

probably requires the contribution of more than one element, so it is not possible to relate directly to a single factor, such as the lack of folic acid supplement during the prenatal period, with a malformation of this type, or rule out other causes, in addition to many of the molecular mechanisms are still under study. In establishing the causal link there must be sufficient evidence to fully accept that there is a direct relationship between non-exposure or exposure to a factor and the clinical effect (outcome). It is hoped that the discovery of new genes and epigenetic factors related to the defect will produce new preventive approaches; improved genetic counseling; and improved prognostic information and new therapeutic strategies, for which the forensic medical analysis will increase in complexity if complaints are established in this regard.

### **Key words**

Neural tube defects; etiology; risk factors; forensic medicine.

### **Introducción**

Los defectos del tubo neural (DTN) son las malformaciones congénitas más graves del sistema nervioso central y la columna vertebral. Son la segunda anomalía congénita mayor después de las malformaciones cardíacas, con una frecuencia que generalmente oscila entre 0,5 y 2 por cada 1000 embarazos, aunque en algunas regiones geográficas, por ejemplo, en el norte de China, se han reportado frecuencias de hasta 10 por 1000 nacimientos. Además, representan hasta el 29% de las muertes neonatales asociadas con anomalías congénitas en entornos de bajos ingresos. De su nivel y extensión dependen tanto las manifestaciones clínicas y las discapacidades resultantes como la mortalidad. En la actualidad el avance de conocimiento médico permite su diagnóstico prenatal para orientar el manejo obstétrico y en algunos casos la cirugía fetal ha mejorado los resultados clínicos.<sup>(1-6)</sup>

### **Justificación**

La importancia de la investigación médica legal sobre los factores de riesgo etiológico de DTN, se basa precisamente en que los avances de conocimiento médico actual en materia preventiva y la difusión de ese conocimiento, pueden aumentar el grado de expectativas y exigencia de los usuarios de los servicios de salud e incluso orientar a establecer

denuncias judiciales, tal y como ocurrió en el Tribunal Supremo de Justicia de Castilla y León en España, que condenó en el 2011 al antiguo Insalud (entidad pública encargada de la provisión y gestión sanitaria de España hasta la configuración del actual Sistema Nacional de Salud) por no haber identificado una enfermedad del tubo neural (mielomeningocele); la denuncia en ese caso se basaba en dos argumentos: en que el médico no prescribió a la gestante la ingesta de ácido fólico, teniendo en cuenta su deseo expresado de quedar embarazada y a la mala interpretación de los ultrasonidos que le hicieron durante el embarazo. El primer motivo del recurso fue desestimado, porque se consideró que la prescripción anticipada de ácido fólico no estaba indicada, ya que la demandante no estaba en un grupo de riesgo, le resultaba muy difícil un embarazo natural y no estaban todavía indicadas las actuaciones de inseminación en las que cabría, en todo caso, considerar procedente el suministro de este complemento.<sup>(7)</sup> En todo caso, independientemente de las expectativas que se tengan de la atención de salud, y de cualquier argumentación legal que se haya tomado o se tome en la sentencia de un caso como el descrito, el establecimiento de la causalidad es decir la “relación causal entre la conducta médica y el resultado lesivo” es el área más compleja de análisis pericial en denuncias por negligencia médica<sup>(8)</sup>, con una repercusión legal importante como lo es el hecho de que la persona demandada sería responsable de todas las consecuencias de la lesión que surjan en la persona afectada<sup>(9)</sup>. Por lo anterior y en este contexto, con respecto al primer argumento que se ejemplifica en la referida denuncia, resulta relevante el establecimiento del nexo causal por parte de un perito médico legal y se justifica la actualización de conceptos sobre los factores de riesgo de estos defectos, que estén identificados en la literatura médica científica reciente.

### **Objetivos**

#### **Objetivo General**

Investigar los principales factores de riesgo etiológico de los defectos de tubo neural.

#### **Objetivos Específicos**

- Describir la embriología del tubo neural
- Identificar los factores etiológicos relacionados con el desarrollo de defectos del tubo neural.
- Establecer la importancia del análisis de causalidad en el peritaje por responsabilidad profesional.

## Metodología

Considerando el número importante de investigaciones en esta área en los últimos años, se decidió realizar una revisión sobre el tema en la literatura en inglés, de no más de 2 años de publicación, utilizando como palabras clave: "neural tube", "neural tube defects", "embryology", "etiology", "risk factors". La base de datos utilizada fue PubMed, se incluyeron solamente estudios que después de la lectura de los títulos y cuando estuvieran disponibles de los resúmenes, fueran relevantes para los objetivos de la investigación.

## Resultados

### Embriología

La neurulación o formación del tubo neural desde el cual se desarrollan el cerebro y la médula espinal comienza en el embrión humano aproximadamente a los 21 días de gestación (y generalmente se completa antes de los 28 días de gestación), cuando el neuroectodermo se diferencia del ectodermo epidérmico al espesarse en la placa neural. A lo largo del eje del embrión, se forma una bisagra medial en la placa neural y el neuroectodermo se eleva lateralmente formando las paredes neurales laterales y el surco neural medial. Estas paredes se elevan, abrazan el surco neural y eventualmente se fusionan dorsalmente, dando lugar al tubo neural, comenzado en la región cervical y extendiéndose craneal y caudalmente. Implica múltiples procesos celulares y moleculares que están estrechamente regulados; el proceso involucra una serie compleja de proliferación celular, diferenciación y eventos apoptóticos. En este sentido, las mutaciones en cualquiera de los genes implicados en este proceso podrían dar como resultado un cierre anormal del tubo neural y DTN que pueden ocurrir a cualquier nivel, incluyen malformaciones de la médula espinal, las meninges y las vértebras. (1,3,6,10). Al respecto De Bakker et al. (10), realizando estudios en una serie de secciones histológicas en embriones humanos concluyen que el modelo de cierre de múltiples sitios en humanos debería rechazarse a favor de la teoría de cierre de sitio único. La tabla No. 1 describe las malformaciones asociadas a los defectos del tubo neural.

De tal forma que los defectos de cierre en la porcióncefálica del surco neural resultan en anencefalia, incluyen el desarrollo ausente o parcial del

prosencéfalo con degeneración del tejido neural expuesto, desarrollo incompleto de la calota y características faciales anormales, incluido el paladar hendido y anomalías del área auricular. Los defectos de cierre de las áreas cervical y torácica superior resultan en una incefalía, con anomalías de las vértebras asociadas, retroflexión de la espina dorsal superior, defectos de la caja torácica y anomalías en el desarrollo del diafragma, los pulmones y el corazón. El fracaso de la fusión en el extremo caudal del tubo neural produce anormalidades en el extremo inferior de la columna vertebral, lo que puede implicar la exposición de las meninges o la exposición de las meninges y los tejidos neurales; las regiones lumbosacras son las más comúnmente afectadas. Los cambios anatómicos asociados incluyen hidrocefalia, forma anormal de la cabeza, disminución del diámetro biparietal o circunferencia de la cabeza, y malformación de Arnold-Chiari o Chiari tipo II (herniación del rombencéfalo). También se asocian comúnmente con espina bífida: talipes equinovarus y escoliosis; y se han descrito alteraciones esfinterianas y anomalías anorrectales con malformación urogenital<sup>(5,6)</sup>. Otro punto importante es que históricamente, los DTN han predominado en fetos femeninos, pero las razones siguen sin estar claras, se ha observado una preponderancia del feto femenino de hasta 3: 1 para la anencefalia y 2: 1 para la espina bífida<sup>(5,11)</sup>.

Otro punto que tomar en cuenta es que, en el período embrionario, la médula espinal llena toda la longitud del canal vertebral. Al nacer, el cordón termina a un nivel progresivamente más alto, en L3, y después de 12 meses, el extremo del cordón se encuentra en su nivel maduro de vértebras lumbares L1-L2. Cuando se produce un DTN, el arco vertebral que cubre el defecto en el período embrionario generalmente no se cierra. Por lo tanto, se supone que los DTN encontrados al nacer se encuentran en el nivel vertebral donde se produjo la DTN en el período embrionario, ya que el defecto obstaculiza el retroceso de la médula espinal en el canal vertebral. Los síntomas concomitantes típicos de la espina bífida, es decir, cordón atado, malformación de Chiari e hidrocefalia, son todos causados por la tracción en el tubo neural debido a su incapacidad para retroceder hacia arriba en el canal vertebral debido al DTN<sup>(10)</sup>.

**■ Tabla No. 1** Defectos del tubo neural

Ubicación	Defecto del Tubo Neural	Malformación
Craneal	Anencefalia	Fracaso de la fusión de la porción cefálica de los pliegues neuronales; ausencia de todos o parte del cerebro, cráneo y piel
	Exencefalia	Fracaso de la formación del cuero cabelludo y el cráneo; exteriorización del cerebro formado anormalmente
	Encefalocele	Fallo de la formación completa del cráneo; extrusión de tejido cerebral en saco membranoso
	Incefalia	Defecto de las vértebras cervicales y torácicas superiores; tejido cerebral anormalmente formado y retroflexión extrema de la espina dorsal superior
Espinal	Espina bifida	Fallo de fusión de la porción caudal del tubo neural, usualmente de 3-5 vértebras contiguas; médula espinal o meninges, o ambos, expuestos a líquido amniótico
	Meningocele	Fallo de fusión de la porción caudal del tubo neural; meninges expuestas
	Mielomeningocele	Fallo de fusión de la porción caudal del tubo neural; meninges y tejido neural expuesto
	Mielosquisis	Fracaso de la fusión de la porción caudal del tubo neural; masa aplanaada de tejido neural expuesto
	Holoraquisquisis	Fallo de fusión de los arcos vertebrales; toda la médula espinal expuesta
	Cranioraquisquisis	Coexistencia de anencefalia y defecto del tubo neural abierto, a menudo en la región cervico-torácica

**Fuente:** Elaboración Propia a partir de: Neural tube defects. Practice Bulletin No. 187. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2017;130(6):e279–90. doi: 10.1097/AOG.0000000000002412

### Etiología

La etiología de la mayoría de los defectos del tubo neural parece ser multifactorial, ya que involucra factores genéticos y ambientales y probablemente requiera la contribución de más de un elemento para provocar la falla del proceso<sup>(3,5,6,12)</sup>.

#### a) Factores ambientales y epigenéticos:

Los DTN aislados o no sindrómicos son generalmente multifactoriales o se atribuyen a una combinación compleja de factores genéticos y ambientales. Se ha demostrado que muchos factores no genéticos / ambientales además del folato contribuyen al riesgo de DTN en numerosos estudios epidemiológicos. La expresión de genes puede estar influenciada por la metilación de ADN, microARN y proteínas. En este sentido, una gran variedad de factores

ambientales, por ejemplo, contaminantes químicos, dietas, cambios de temperatura y tensiones externas, pueden contribuir a efectos duraderos sobre el establecimiento y mantenimiento de modificaciones epigenéticas que podrían influir en la expresión genética y el fenotipo<sup>(1,6)</sup>.

También durante las últimas tres décadas, se han investigado los factores de riesgo contribuyentes, incluido el estado socioeconómico; educación de los padres; edad materna y paterna; ocupaciones parentales, como la ocupación materna relacionada con la atención médica y la limpieza; historia reproductiva materna, incluido el país de nacimiento materno y el país de concepción; hipertermia durante el embarazo temprano; intolerancia a la glucosa/diabetes u obesidad; ingesta materna de cafeína; medicamentos maternos, en particular

los que interfieren o agotan el ácido fólico como la difenilhidantoína, la aminopterina y la carbamazepina; y exposición tóxica a metales pesados durante el embarazo temprano. Aunque los mecanismos moleculares subyacentes a estos factores son en su mayoría desconocidos. Se debe tomar en cuenta que los factores epigenéticos también pueden variar con las variaciones genéticas presentes en los individuos afectados, lo que influye en el riesgo de DTN<sup>(1,2,4,6)</sup>.

Uno de los hallazgos epidemiológicos más importantes relacionados con la etiología de los DTN es el efecto protector de los suplementos de ácido fólico periconcepcional materno, que ha sido comprobado en distintos ensayos clínicos<sup>(3,4,12)</sup>. Incluso la prevalencia de defectos del tubo neural, principalmente anencefalia y espina bífida cervico-torácica, mostró una mayor reducción y una mayor velocidad en las mujeres que en los hombres después de la fortificación con ácido fólico, lo que refuerza el concepto de heterogeneidad etiológica de los defectos del tubo neural<sup>(11)</sup>. Desde el punto de vista biológico, en vista de que muchas reacciones dependientes de folato son importantes para el crecimiento y la proliferación celular, (que son procesos cruciales durante la formación del tubo neural), es aceptable que la interrupción de las vías de folato en el embrión pueda dar como resultado un cierre aberrante del tubo neural<sup>(6)</sup>.

En cuanto a las diferencias en el riesgo de DTN relacionadas con diferencias raciales y étnicas y de ubicación geográfica, se explican probablemente como reflejo de una combinación de predisposiciones genéticas, prácticas dietéticas y exposiciones ambientales<sup>(5,6)</sup>.

### b) Factores genéticos:

Como se ha mencionado, muchos DTN son de etiología multifactorial, también hay contribuciones genéticas. Las clases generales de genes implicados en el cierre del tubo neural incluyen aquellos genes relacionados con el metabolismo del folato; genes de polaridad celular planar, que están implicados en el movimiento celular durante el cierre del tubo neural; y genes implicados en el desarrollo de cilios que son esenciales para la señalización celular<sup>(6)</sup>.

Existen otras causas conocidas de DTN, incluidos los síndromes genéticos. Por ejemplo, las DTN pueden ocurrir en niños con ciertas anomalías cromosómicas (por ejemplo, trisomía 13, 18 y 21) y síndromes de delección cromosómica (por ejemplo, síndrome de delección 22q11), y existe evidencia de que las DTN están asociadas con el

síndrome de Waardenburg. Además, se han observado algunas familias con herencia de anencefalia ligada a X, y la anencefalia se ha asociado recientemente con mutaciones en TRIM36. Si bien estos síndromes y defectos genéticos únicos representan solo una pequeña proporción de individuos con DTN, también se cree que el resto sin un síndrome identificado involucra factores genéticos porque el riesgo de DTN aumenta en los familiares de los individuos afectados. Al respecto, se ha estimado que el 60-70% de los DTN tienen un componente genético, pero se han identificado pocos genes causantes. En este sentido, la aplicación de enfoques genómicos modernos (por ejemplo, matrices de genotipado genómicas, secuenciación de próxima generación) para el estudio de DTN ha quedado rezagada con respecto a otros defectos congénitos estructurales comunes, por ejemplo, todavía no se ha publicado asociación de todo el genoma o estudio de secuenciación del exoma completo de espina bífida. Este retraso puede deberse a la detección prenatal de defectos del tubo neural que provocan interrupciones del embarazo, a la alta mortalidad y a la reducción de la reproducción entre individuos con estas condiciones que dificultan el ensamblaje de una gran cohorte de estudio bien caracterizada con muestras recolectadas con el consentimiento informado adecuado para técnicas analíticas más modernas, como GWAS, WES y WGS<sup>(12)</sup>.

Como se ha mencionado, una contribución genética a los defectos del tubo neural también se refleja en la asociación entre los antecedentes familiares y el aumento del riesgo de DTN: se ha documentado el mayor riesgo de DTN para los familiares de un individuo afectado y los padres que han tenido un niño con un DTN tienen un riesgo significativamente mayor de tener otro hijo con el mismo defecto o similar. El riesgo de tener un feto con un DTN cuando hay un hermano afectado, un pariente de segundo grado o un pariente de tercer grado es 3.2%, 0.5% y 0.17%, respectivamente. Con dos hermanos afectados, el riesgo es del 10%<sup>(6)</sup>. También la consanguinidad es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de defectos del tubo neural que representan del 20 al 50% de todos los matrimonios en algunas partes de África, Medio Oriente y Asia, por ejemplo, la consanguinidad ha sido notablemente alta entre las familias palestinas con defectos del tubo neural abiertos<sup>(5)</sup>.

Asimismo, la relación entre el ácido fólico y los DTN ha despertado el interés en los genes implicados en la vía del folato y en las asociaciones entre las

alteraciones génicas y mayor riesgo de DTN<sup>(6)</sup>. Pues a pesar de que la fortificación con ácido fólico ha llevado a una reducción significativa en el nacimiento de productos con anencefalia y espina bífida en los Estados Unidos desde que comenzó la fortificación obligatoria en 1998, y aunque se recomienda la administración de suplementos con ácido fólico a las mujeres que planean un embarazo, los DTN continúan ocurriendo (al menos el 30% de los DTN no se previenen con la administración de suplementos de ácido fólico)<sup>(1, 4, 6, 12)</sup>. Los mecanismos genéticos siguen sin estar claros a pesar de cantidad de estudios de asociación de genes con funciones relacionadas con el metabolismo de folato y el riesgo de DTN en humanos<sup>(3, 6)</sup>. La investigación hasta la fecha se ha centrado en la hipótesis de una susceptibilidad genética subyacente que interactúa con los procesos metabólicos sensibles al folato en el momento del cierre del tubo neural. Numerosos mecanismos relacionados con el folato pueden ser sensibles al cierre del tubo neural en individuos genéticamente susceptibles, de acuerdo con Molloy *et al.*<sup>(3)</sup>, se pueden resumir en cuatro tipos generales de procesos:

1. Interrupción de la síntesis de nucleótidos celulares: las variantes genéticas pueden causar cambios sutiles deletéreos en las enzimas dependientes de folato implicadas en estos procesos, lo que causa la replicación y reparación del ADN dañadas.
2. La interrupción de la metilación de la proteína del ADN o la histona, alterando así los patrones de metilación que ejercen un control epigenético crucial sobre la síntesis de proteínas celulares.
3. Interrupción de la generación o flujo de unidades monocarbono entre vías competitivas dependientes de folato: la disponibilidad de unidades con un solo carbono depende de las vías de folato citosólico y mitocondrial que extraen estas unidades de precursores simples como la serina y la glicina.
4. Interrupción del procesamiento de la homocisteína dentro de la célula, promoviendo concentraciones tóxicas de homocisteína en el microambiente del neuroepitelio embrionario.

La formación del tubo neural implica actividades del ciclo celular intrínsecamente sincronizadas tanto de las células que componen la placa neural como de las células en los tejidos vecinos (por ejemplo, somitas). Los cambios en los genes pueden alterar el equilibrio de las actividades biológicas antes mencionadas e

interrumpir el proceso de cierre del tubo neural que resulta en DTN<sup>(1)</sup>. Al respecto se ha progresado poco en la búsqueda de variantes causales de riesgo en genes candidatos; por lo tanto, en la actualidad se están considerando metodologías genéticas y epigenéticas más complejas<sup>(1, 3)</sup>. Como se ha indicado, los avances en las tecnologías ómicas pueden permitir descubrir variantes patógenas y objetivos de metilación en todo el genoma afectado. Al identificar genes con expresión regulada por la presencia de folato a través de estudios de perfiles de transcriptoma, podrían determinarse los mecanismos genéticos que conducen a DTN en humanos debido a la deficiencia de folato<sup>(1)</sup>.

Finalmente, las áreas actuales de investigación, muchas de las cuales involucran el uso de modelos murinos, exploran otras vías o mecanismos, incluidas las vías de migración neuronal, la señalización celular, el metabolismo del folato mitocondrial y las vías del inositol<sup>(4, 6)</sup>.

## Discusión

En el análisis médico legal de un caso de denuncia por responsabilidad profesional médica, debe establecerse si efectivamente hay una condición clínica resultante de un manejo médico inadecuado o inoportuno, esta condición por lo tanto debe guardar una relación de causalidad con el manejo médico denunciado. En relación con el tema investigado, el problema central es si un factor particular como por ejemplo la falta de prescripción periconcepcional de ácido fólico, en un caso determinado ha sido el factor causal de un daño biológico como el DTN. Para determinar esto, se debe evaluar la posibilidad de que ocurra el resultado, la sensibilidad de los métodos de diagnóstico, la posibilidad de que el resultado se asocie a los hallazgos clínicos reales, debe haber una relación temporal entre la no exposición o exposición al factor y el resultado, y no debe haber otras explicaciones más probables para el resultado. Este análisis debe basarse además de en la valoración clínica de la persona afectada, en el estudio del expediente clínico y en una búsqueda exhaustiva de bibliografía médica para evaluar si existe un vínculo causal demostrable científicamente entre una atención inadecuada y el resultado consecuente. Es así que en casos como el diagnóstico de DTN, podría eventualmente ser considerado un daño corporal si se estableciera nexo causal con algún agente etiológico; no obstante como lo demuestran los estudios recientes esta malformación tiene una

etología multifactorial, en que se integran datos genéticos, epigenéticos, metabólicos y nutricionales, características de mayor vulnerabilidad a lo largo de vías moleculares implicadas en el cierre del tubo neural, de una forma compleja y en algunos puntos aún en investigación, por lo que no es posible a manera de ejemplo, relacionar directamente a la carencia de suplemento de ácido fólico durante el periodo prenatal con una malformación de este tipo, ni descartar otras causas etiológicas. En el establecimiento del nexo de causalidad debe haber suficiente evidencia para aceptar completamente que existe una relación directa entre la no exposición o exposición a un factor y el efecto clínico (resultado).

## Conclusión

Así como el avance del conocimiento médico y la difusión de este, mejora las posibilidades de atención médica de estas malformaciones, también abre un sinfín de posibilidades para que aparezcan nuevos motivos de denuncias por responsabilidad profesional por parte de personas que consideran su condición de salud puede estar relacionada con una atención médica inadecuada. Es de esperar que el descubrimiento de nuevos genes y factores epigenéticos relacionados con la DTN produzca nuevos enfoques preventivos; asesoramiento genético mejorado; e información pronóstica mejorada y nuevas estrategias terapéuticas, por lo cual el análisis médico forense de la causalidad paralelamente aumentará de complejidad en caso de que se establezcan denuncias en este sentido.

## Bibliografía

1. Au KS Findley TO Northrup H. *Finding the genetic mechanisms of folate deficiency and neural tube defects-Leaving no stone unturned*. Am J Med Genet A. 2017;173(11):3042-3057. doi: 10.1002/ajmg.a.38478.
2. Kim J Langlois PH Mitchell LE Agopian AJ. *Maternal occupation and the risk of neural tube defects in offspring*. Arch Environ Occup Health. 2017;1-9. doi: 10.1080/19338244.2017.1356259.
3. Molloy AM Pangilinan F Brody LC. *Genetic Risk Factors for Folate-Responsive Neural Tube Defects*. Annu Rev Nutr. 2017; 37:269-291. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034235
4. Nikolopoulou E Galea GL Rolo A Greene N Copp AJ. *Neural tube closure: cellular, molecular*

*and biomechanical mechanisms*. Development. 2017;144(4):552-566. doi: 10.1242/dev.145904.

5. Sadik B Babikir HE Arbab MAR. *Clinical profile of neural tube defects in Sudanese children: Is Malaria a risk factor?* Sudan J Paediatr 2017; 17(1):36-41
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Neural tube defects*. Obstet Gynecol 2017;130(6):e279-290. doi: 10.1097/AOG.0000000000002412
7. Valle S. *Sanidad, condenada a pagar más de un millón de euros*. Diario Médico, España: 2011, Diciembre 01. [fecha de acceso 26 de marzo de 2018]. URL disponible en: <http://www.diariomedico.com/2011/12/02/area-profesional/normativa/sanidad-condenada-a-pagar-mas-de-un-millon-de-euros->
8. Todd NV. *Continuous causation: an important medicolegal concept*. Brit J Neurosurg. 2017;31(1):116. <http://dx.doi.org/10.1080/02688697.2016.1233319>
9. Eyre G Monaci L. *Causation: an expert's guide*. New Law Journal. 2017; 167(7748). [fecha de acceso 26 de marzo de 2018]. URL disponible en: <https://www.newlawjournal.co.uk/content/causation-expert-s-guide>
10. De Bakker BS Driessen S Boukens BJD Van den Hoff MJB Oostra RJ. *Single-site neural tube closure in human embryos revisited*. Clin Anat. 2017;30(7):988-999. doi: 10.1002/ca.22977.
11. Poletta FA Rittler M Saleme C et al. *Neural tube defects: Sex ratio changes after fortification with folic acid*. PLoS ONE. 2018. 13(3): e0193127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193127>
12. Lupo PJ Agopian AJ Castillo H et al. *Genetic epidemiology of neural tube defects*. J Pediatr Rehabil Med. 2017;10(3-4):189-194. doi: 10.3233/PRM-170456

## Agradecimiento

Al Msc. Oswaldo Alvarado Jiménez, profesor del Programa de Posgrado en Ciencias Médico-Quirúrgicas de la Escuela de Medicina/UCR por la lectura del borrador de este artículo.

## Declaración de conflicto de intereses

No se dieron situaciones de conflicto de intereses.