

2003-2005 A

089720567

# **UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**

**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y  
AGROPECUARIAS**

**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRIA EN CIENCIAS DE SALUD AMBIENTAL**



***"Defectos de Tubo Neural en Hijos de Mujeres Expuestas a  
contaminantes ambientales en la Zona Metropolitana de  
Guadalajara 2003-2005".***

**TESIS PROFESIONAL**

**Que para obtener el grado de**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA:**

**Felipe Farias Serratos**

**Guadalajara, Jalisco, Enero del 2006**



**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias  
Centro Universitario de Ciencias de la Salud  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD AMBIENTAL**

**COMITÉ DE TESIS**

DRA. MARTHA GEORGINA OROZCO MEDINA  
P R E S E N T E:

Por medio de la presente nos permitimos informar a Usted(es), que habiendo revisado el trabajo de Tesis que realizó el (la) pasante:

**FELIPE FARIAS SERRATOS**

Con el título:

**DEFECTOS DE TUBO NEURAL EN HIJOS DE MADRES EXPUESTAS A CONTAMINANTES AMBIENTALES EN LA ZONA METROPOLITANA DE GUADALAJARA, 2003-2005.**

Manifestamos que ha quedado debidamente concluido, por lo que ponemos a su consideración el escrito final para autorización de impresión y en su caso programación de fecha de presentación y defensa del mismo.

Sin otro particular, agradecemos de antemano la atención que se sirva brindar a la presente y aprovechamos la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

Las Agujas, Zapopan, Jal. a 26 de ENERO del 2006

  
MSP. ROSA LETICIA SCHERMAN LEAÑO  
Director del Trabajo de Tesis

  
FELIPE FARIAS SERRATOS  
Alumno

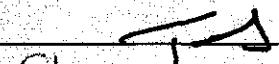
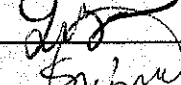
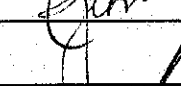



Asesores:

  
MCSP. GENOVEVA RIZO CURIEL

Firma

Nombre

Firma

SINODALES	FIRMA
1. MSP. Genoveva Rizo Curiel	
2. Dra. María Luisa García Bátiz	
3. MGSS. Silvia Graciela León Cortés	
4. MSP. Rosa Leticia Scherman Leano	
5. Dr. Miguel Raygoza Anaya	
6. Dra. Guadalupe Garibay Chávez	

Suplente

## **Agradecimiento**

La filosofía de la enseñanza abarca la tradición de la difusión del conocimiento a través de las generaciones de estudiantes presentes y futuras en una disciplina determinada, como contribución de la difusión del maestro de las enseñanzas recibidas de sus propios profesores. En consecuencia, nos consideramos deudores de aquellas personas, vivas o fallecidas, de las cuales hemos aprendido y, en particular, de quienes nos han alentado y estimulado, a su vez, a enseñar a los otros.

“La función suprema del maestro no es tanto impartir el conocimiento como estimular al alumno para que lo busque y lo ame”.

Mi sentido aprecio a los comentarios, sugerencias, y las sucesivas correcciones en redacción ofrecidas por las Maestras en Salud Pública Rosa Leticia Scherman Leño y Genoveva Rizo Curiel.

A mis padres y hermanas, quienes me enseñaron el sentido de la disciplina y el amor por el conocimiento.

**Lugar de realización:** Guadalajara, Jalisco

**Directora de Tesis:**

M.S.P Rosa Leticia Scherman Leño

**Asesora:**

M.C.S.P Genoveva Rizo Curiel

## **Dedicatoria**

### **A Dios:**

Gracias, Señor, por darme la oportunidad de haber cursado la maestría en Ciencias de la Salud Ambiental y realizar esta tesis con la que culminan mis esfuerzos realizados. Gracias por permitirme vivir, disfrutar la naturaleza, a mi familia y un nuevo día.

# Índice

Índice .....	5
Capítulo I.....	8
Introducción.....	8
Capítulo II.....	12
Planteamiento del problema.....	12
Capítulo III.....	13
Justificación.....	13
Capítulo IV.....	16
Objetivos.....	16
IV.1.-Objetivo General.....	16
IV.2.-Objetivos específicos.....	16
Capítulo V.....	17
Antecedentes.....	17
Capítulo VI.....	22
Marco Teórico.....	22
VI.1.-Epidemiología de las malformaciones genéticas y su relación con el medio ambiente.....	22
VI.2 Malformaciones genéticas. (Embriología).....	24
VI.3 Fases.....	26
VI.3.1-Fase de cinco vesículas dos curvaturas.....	26
VI.3.2 -Fase de cinco vesículas y tres curvaturas.....	27
VI.3.3-Resultados del proceso embrionario del S.N.C.....	27
VI.4 Defectos de tubo neural (Definiciones).....	34
VI.5 Factores de riesgo.....	36
Micronutrientes y defectos de tubo neural.....	36
VI.6 Tabaco y medio ambiente.....	37
Componentes tóxicos del tabaco.....	38
Efectos sobre el organismo.....	38
Fumador pasivo.....	39
VI.7 Solventes (Tolueno).....	40
VI.8 Genes y la interacción ambiental.....	42
VI.9 Prevención primaria.....	44
Capítulo VII.....	47
Metodología.....	47
VII.1 Tipo de estudio.....	47
Descriptivo, observacional, transversal.....	47
VII.2 Tamaño de la muestra.....	47
VII.3 Criterios de inclusión de la madre.....	47
VII.4 Criterios de inclusión del recién nacido.....	48
VII.5 Criterios de no inclusión.....	48
VII.6 Variables.....	49
VII.6.1 Variable dependiente.....	49
VII.6.2 Variables independientes.....	49
VII.6.3 Variables intervinientes.....	49
VII.7 Operacionalización de variables.....	50
VII.8 Instrumentos.....	53
VII.9 Procedimientos.....	54
VII.10 Análisis de la información.....	55

Capítulo VIII.....	57
Resultados.....	57
VIII.1 Características del Recién Nacido y los Defectos de Cierre del Tubo Neural.....	57
Cuadro No.1 Sexo de los Recién nacidos con DCTN, ZMG, 2003-2005.....	58
Cuadro No.2... Características Antropométricas de los Recién Nacidos, ZMG, 2003-2005.....	58
Cuadro No. 3 Niños con malformaciones que presentaron hidrocefalia, ZMG, 2003-2005.....	58
Cuadro No. 4 Tipo de nacimiento, ZMG, 2003-2005.....	59
Cuadro No. 5 Tipo de presentación, ZMG, 2003-2005.....	59
Cuadro No. 6 Tipo de embarazo, ZMG, 2003-2005.....	59
Cuadro No. 7..... 60Tipo de malformación DTN, ZMG, 2003-2005.....	60
Cuadro No. 8... Localización y tipo de las malformaciones, ZMG, 2003-2005.....	61
Cuadro No. 9 Peso de los Recién nacidos, ZMG, 2003-2005.....	61
Cuadro No. 10 Perímetro Cefálico, ZMG, 2003-2005.....	62
Cuadro No. 11 Talla de los Recién nacidos, ZMG, 2003-2005.....	62
VIII. 2 Características de los padres.....	63
Cuadro No. 12. Edad de la madre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	63
Cuadro No. 13 Escolaridad de la madre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	64
Cuadro No. 14 Edad del padre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	66
Cuadro No. 15.... Escolaridad del padre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	66
Cuadro No. 16 Consanguinidad entre los padres, ZMG, 2003-2005.....	67
VIII. 3 Características ambientales.....	67
Cuadro No. 17.. Tabaquismo durante el primer trimestre del embarazo y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	67
Cuadro No. 18... Ingesta de drogas en el primer trimestre del embarazo y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	68
Cuadro No. 19..... Consumo de bebidas alcohólicas en el primer trimestre del embarazo y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	68
Cuadro No. 20.... Enfermedades agudas en el primer trimestre del embarazo y Tipo de Malformación, ZMG, 2003-2005.....	69
Cuadro No. 21..... Tipo de enfermedad aguda y DCTN, ZMG, 2003-2005.....	69
Cuadro No. 22.. Enfermedades crónicas y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	70
Cuadro No. 23... Exposición de la madre a solventes y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	70
Cuadro No. 24..... Tipo de malformación y solventes ZMG, 2003-2005.....	71
Cuadro No. 25..... Exposición del padre a solventes y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	71
Cuadro No. 26.. Ocupación actual de la madre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	72

Cuadro No. 27 .....	Ocupación anterior de la madre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	73
Cuadro No. 28....	Características de los padres y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.....	74
Cuadro No. 29.....	Características con valor significativo, ZMG, 2003-2005.....	75
Capítulo IX.....		76
Discusión.....		76
Capítulo X.....		83
Conclusiones.....		83
Capítulo XI.....		85
Recomendaciones.....		85
Capítulo XII.....		87
Bibliografía.....		87
Anexo 1.....		99
Encuesta: Defectos del tubo neural y exposición ambiental.....		99
Índice de Figuras y Fotografías.....		99
Imágenes de reparación quirúrgica de mielomeningocele.....		99



# Capítulo I

## Introducción

Bajo la perspectiva de la salud ambiental, el estudio del ambiente y su relación con la salud permite tomar decisiones con una visión integral acerca de la vulnerabilidad y riesgo, definidos estos como la posibilidad de pérdida o daño a la salud, al ambiente y comunidades bióticas asumiendo como marco de referencia el contexto de la dinámica de los procesos territoriales.

*El medio ambiente es el compendio de valores naturales, sociales y culturales existentes en un lugar y un momento determinado, que influyen en la vida material y psicológica del hombre y en el futuro de generaciones venideras.* (1)

La salud es el estado variable fisiológico de equilibrio y de adaptaciones de todas las posibilidades humanas. (2,10)

La Organización Mundial de la Salud define la salud ambiental como *"la disciplina que comprende aquellos aspectos de la salud humana, incluida la calidad de vida, que son determinados por factores ambientales físicos, químicos, biológicos, sociales y psicosociales. También se refiere a la teoría y práctica de evaluar, corregir, controlar y prevenir aquellos factores en el medio ambiente que pueden potencialmente afectar adversamente la salud de presentes y futuras generaciones"*. (2,9)

En el caso específico de la ZMG (Zona Metropolitana de Guadalajara) la problemática de salud ambiental requiere ser analizada desde un enfoque

de valorar los riesgos asociados a la salud con una perspectiva integral que permita la definición de criterios encaminados a su solución.

El acelerado crecimiento industrial ha favorecido el incremento en la incidencia de enfermedades que si bien no eran desconocidas hoy las observamos en mayor cantidad; la SSJ (Secretaría de Salud Jalisco ) reporta un aumento en las mismas especialmente aquellas asociadas a enfermedades neurológicas y en particular las enfermedades congénitas, específicamente los defectos de cierre de tubo neural (DCTN).

Existe una gran variedad de sustancias tóxicas liberadas al medio ambiente, la mayoría son generadas a partir del proceso industrial en sus múltiples fases de elaboración de productos. Entre las que sobresalen las industrias petroquímicas y aquellas asociadas a su transformación. (1)

La mortalidad infantil representa un problema de primera magnitud, especialmente en los países en desarrollo, y determina marcados contrastes entre aquellos pobres como Haití, cuya tasa de mortalidad infantil para el periodo 1990-1995 fue de 86 por 1 000 nacidos vivos, y países ricos como Canadá, cuya tasa de mortalidad infantil para el mismo periodo fue de 7 por 1 000 nacidos vivos. (6,21) El riesgo de morir durante el primer año de vida es resultado de la interacción de diversos y complejos factores que se asocian con el estado de salud materno, el nivel de salud de una comunidad determinada, la calidad y acceso a los servicios de salud, las prácticas de salud pública, las exposiciones ambientales, los estilos de vida y las condiciones socioeconómicas, entre las que destaca la pobreza. (1)

Desde 1950, los países de América Latina y El Caribe han logrado disminuir en dos terceras partes su mortalidad infantil, pasando de una tasa

de 127 defunciones por 1 000 nacidos vivos en 1950, a una tasa de 40 muertes infantiles por 1 000 nacidos vivos en 1995. (2)

Entre las causas más frecuentemente asociadas con la mortalidad infantil en estos países destacan, en la actualidad, las enfermedades transmisibles y las afecciones del periodo perinatal (1,2, 25). No obstante, la frecuencia de las enfermedades transmisibles ha ido disminuyendo mientras que las malformaciones congénitas (MC) han aumentado paulatinamente para consolidarse como la principal causa de muerte entre menores de un año de edad. (2,3, 6) El 89% de las 589 mil muertes por MC reportadas en el mundo durante 1990 se suscitaron en la región de América Latina y El Caribe. (2,4)

En México, durante 1999, las MC ocuparon el decimosegundo lugar de la mortalidad general y el segundo de la mortalidad infantil, atribuyéndoseles 25.7% de las muertes en menores de un año de edad (37 defunciones por 10 000 nacidos vivos). (4, 5, 19)

Si las estadísticas incluyeran todos los productos de la concepción la prevalencia de las MC sería aún mayor, ya que se considera que entre los abortos espontáneos y los abortos por prescripción médica, de los que hay un subregistro importante, entre 50 y 60% cursan con alguna anomalía cromosómica letal (6, 16). Destaca, además, que en México las MC representan la principal causa de discapacidad entre quienes sobreviven con alguna de ellas. (4, 5, 7). Entre 40 y 70% de las MC son de etiología desconocida. (4, 5, 6, 8, 134, 150) Los factores más comúnmente asociados con las MC son la edad de la madre al momento de la concepción, factores ambientales como las radiaciones ionizantes, el consumo de algunos

fármacos específicos (antipsicóticos, antibióticos antihipertensivos), el consumo de alcohol y otras drogas, y la presencia de infecciones maternas (sífilis, rubéola, varicela, etcétera) o de patologías como la diabetes. (4, 5, 6, 8, 26).

Estos factores pueden ocasionar desde defectos del tubo neural (DTN) hasta ausencia total de extremidades, pasando por una gama de afecciones como lesiones encefálicas, hidrocefalia, lesión de los nervios craneales, labio y paladar hendidos, anomalías cardíacas, pulmonares, hepáticas y renales. También la carencia de algunos micronutrientes en la dieta materna, como el ácido fólico, se asocia con MC como DTN, malformaciones cardiovasculares, anomalías craneofaciales, etcétera. (10, 13, 149) Así mismo, se ha señalado que ciertas exposiciones ambientales y laborales a diversas sustancias químicas, como los plaguicidas y algunos disolventes, pueden incrementar el riesgo de MC. (14, 17, 69, 148)

## Capítulo II

### 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 causa. (4, 6, 96, 146)

Con la evidente necesidad de la incorporación de las mujeres a las diversas actividades laborales los estilos de vida han sufrido un cambio muy importante. (1, 5, 150) La exposición ambiental y ocupacional no solo de las madres, también la de los padres- que en muchos de los estudios no son tomados en cuenta- son factores poco conocidos en los múltiples estudios reportados acerca de los defectos de cierre del tubo neural, por lo que en este estudio nos proponemos estudiar estos factores y su asociación con los defectos del cierre del tubo neural.

## Capítulo III

### Justificación

Con la imperiosa necesidad de las mujeres de integrarse a las actividades laborales se ha generado una modificación de los estilos de vida y de la aparición de nuevas patologías. La exposición ambiental y ocupacional en mujeres gestantes ha ocasionado el aumento en la incidencia de defectos de cierre de tubo neural en recién nacidos (4, 58, 80). Las malformaciones congénitas se conocen desde los albores de la humanidad, como lo muestran grabados y figurillas, mudos testigos de pasadas civilizaciones, encontrados en diversas partes del mundo. (17)

El nacimiento de un niño malformado siempre ha causado consternación, pero la explicación que a este fenómeno se le ha dado ha variado en las diferentes épocas, de acuerdo a los conceptos mágico-religiosos o filosóficos prevalecientes. Así en algunas culturas, un niño malformado era considerado como un ser impuro que no debía vivir y entonces, destruido; mientras que en otras, por el contrario, era deificado y adorado. En algunas religiones se consideraba como fruto del pecado, y por lo tanto castigo divino, mientras que en otras, presagio de futuros acontecimientos, o causa de desavenencia entre los dioses o de guerras cósmicas. (10, 143)

Si se considera a las malformaciones congénitas -incluidos los defectos de cierre de tubo neural-como aquellos defectos estructurales presentes al nacimiento es importante conocer la relación existente entre el desarrollo ontogénico normal y los defectos de cierre de tubo neural, además de comprender que estos defectos siguen un mismo horizonte embrionario y

que muchos de ellos pueden ser rehabilitables. Recordando que las anomalías congénitas en el sistema nervioso central son de alrededor de 3 por 1000 nacimientos (4, 57), además de que no existían registros específicos en la ciudad de Guadalajara y la zona metropolitana sobre los mismos, hasta los estudios publicados por Alfaro-Alfaro y Pérez Molina quienes reportan la prevalencia hospitalaria general de las malformaciones congénitas de 22.3 x 1,000 recién nacidos, en nacidos vivos fue de 21.4 x 1,000 y de 69.6 x 1,000 en nacidos muertos en el año 2,000 (4). Los diagnósticos más importantes de malformaciones mayores por 10,000 recién nacidos fueron: defectos del cierre del tubo neural con tasa de 26.5 y la anencefalia con tasa de 12.8. (4, 139, 142)

Los países de la Europa mediterránea presentan una tasa de prevalencia en el nacimiento de DCTN media-baja cercana al 1 por 1,000 nacimientos (1,12, 13), similar a la de California (24, 138) e inferior a la de China (25, 135), Canadá, México e Islas Británicas, y superior a la de Finlandia (12). La prevalencia al nacimiento observada en estudios españoles entre los años 1980 a 1985 es de 1.01 por 1,000 nacimientos, que es la que se considera como frecuencia basal real de DCTN, puesto que incluye recién nacidos vivos y mortinatos y es anterior a la posibilidad de aborto legal en España. Esta cifra concuerda con las de otros estudios españoles locales (26, 27), y es menor que la de 1.33 DTN por 1,000 nacimientos obtenida en el Registro de Defectos Congénitos de Asturias, en los años 1987-1993 incluyendo los abortos. (15)

A pesar de que se han realizado numerosos estudios sobre los efectos agudos y subletales del tolueno no se ha definido el riesgo potencial

que resulta de la exposición prolongada a bajas concentraciones, esto es la exposición ambiental. Por la importancia de este solvente utilizado ampliamente en el ambiente y sus efectos en la salud humana, este proyecto pretende estudiar la asociación clínica en madres gestantes que laboran en industrias que en sus procesos de fabricación utilizan el tolueno, con los defectos de cierre de tubo neural en sus recién nacidos.

En México existe un estudio denominado "REGISTRO Y VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS EXTERNAS" (RYVEMCE) en el que se estudia a todos los recién nacidos vivos con el objeto de determinar la frecuencia de las malformaciones mayores externas, observando que la frecuencia de malformaciones simples es de  $14.9 \times 10,000$ , y de productos malformados múltiples de  $4.1 \times 10,000$ , dando un total de  $19.0 \times 10,000$ . (7)



## **Capítulo IV**

### **Objetivos**

#### **IV.1.-OBJETIVO GENERAL**

Establecer la asociación entre la exposición ambiental de las madres gestantes y los defectos de cierre del tubo neural en sus hijos, en la zona metropolitana de Guadalajara, 2003- 2005.

#### **IV.2.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1.- Caracterizar la morfología de los defectos de tubo neural en recién nacidos identificados en los hospitales de concentración de la zona metropolitana de Guadalajara 2003-2005.

2.-Identificar la relación entre la presencia de defectos de cierre de tubo neural en recién nacidos y el consumo de drogas en las madres gestantes.

3.-Identificar la presencia de defectos de cierre de tubo neural y su relación con la exposición de sustancias químicas de acuerdo a la ocupación de los padres del recién nacido antes y durante el primer trimestre del embarazo.

4.-Identificar la presencia de defectos de cierre de tubo neural y su relación con las enfermedades presentadas y los fármacos consumidos durante la gestación de las madres.

## Capítulo V

### Antecedentes

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 vivos.<sup>(18)</sup> 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 vivos.<sup>(19)</sup> 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%).<sup>(20,22)</sup>

Los tipos de DTN más comunes son la anencefalia, la espina bífida y el encefalocele, que representan 95% de los casos <sup>(24,27)</sup>. 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 meníngeo y óseo, músculos y piel. <sup>(6,21, 37, 65)</sup>

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 concentran en estados de la zona centro del país, (7,22) aunque hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio que permita conocer con precisión la distribución temporal y espacial de estas patologías (13).

En sentido amplio, el desarrollo embriológico 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. (1, 6, 48)

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 similares. (2, 121, 129)

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. (1,2, 6, 89)

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. (5,6, 78, 135)

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) (56, 73). Las anomalías pueden limitarse al sistema nervioso o pueden incluir los tejidos que lo recubren (hueso, músculo y tejido conjuntivo) (86, 127).

Posiblemente la mayor parte de los defectos del SNC se deben a una combinación de factores genéticos y ambientales (4, 58,67) 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. (54, 67)

Casi todas las anomalías congénitas de la médula espinal se deben a defectos del cierre del tubo neural durante la cuarta semana del desarrollo. (5,12, 68) También los defectos del tubo neural (DTN) resultantes incluyen el tejido que recubre la médula espinal: meninges, arcos vertebrales, músculos y piel. Las anomalías que afectan los arcos vertebrales se denominan espina bífida (78). Este término indica falta de fusión de las mitades embrionarias de 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 anomalías menores sin esta importancia (6).

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 infecciones por rubéola y citomegalovirus, severo hipotiroidismo de la madre durante el 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) (78, 97, 123). El mayor riesgo es con trimetadiona, pero la fenitoina, carbamazepina, valproato y fenobarbital también han sido implicados. (4, 7,96)

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, diclorodifenil-tricloroetano, bifenil polihalogenados, colorantes alimenticios, sacarina, tintes para el pelo, sodio fluorado, plomo.

b) Sustancias naturales:

-Papas, cyanide.

c) Drogas:

-Alcohol, metadona, cigarros, fenciclidina, café, té, 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, sustancias usadas en fundición (56, 79, 116).

- industrias de impresión y laboratorios químicos.

e) Drogas antiepilépticas:

-trimetadona, fenitoina. (7)

## Capítulo VI

### Marco Teórico

#### VI.1.-Epidemiología de las malformaciones genéticas y su relación con el medio ambiente.

Durante años los estudios epidemiológicos han sido instrumentos para aclarar las causas de los defectos de tubo neural. En general estos estudios han sugerido que los factores genéticos y ambientales tienen un rol en la causa de los defectos de tubo neural. Por ejemplo, ellos han revelado marcada variabilidad temporal y geográfica en el índice de ocurrencia de estas condiciones, así como su asociación con raza o grupo étnico y estatus socioeconómico. Las variaciones geográficas observadas hace décadas dentro y algunas veces entre países, <sup>(43)</sup> hoy, todavía son reportadas <sup>(44,45)</sup>

Elas pueden reflejar las contribuciones de los factores genéticos y ambientales en la ocurrencia de los defectos del tubo neural. En contraste, hay reportes constantes de tendencias temporales, desde variaciones en las temporadas del año <sup>(46)</sup>, hasta tendencias a largo plazo <sup>(45,47)</sup> que sugieren la importancia de las contribuciones ambientales. Las observaciones de epidemias de defectos de tubo neural, las cuales duraron pocos años y todavía siguen sin explicación, <sup>(47)</sup> se añaden a la evidencia en apoyo de las causas ambientales.

Las variaciones en las proporciones en función de los grupos étnicos y raciales <sup>(44, 45, 48,49)</sup> requieren una interpretación más compleja. En los Estados Unidos, se han observado índices más altos de defectos de tubo

neural entre hispanos y entre blancos no Hispanos que entre los negros.

(48,49)

Sin embargo, algunos de estos hallazgos tienden a cambiar con el tiempo (49) o en respuesta a cambios en la residencia como resultado de la migración, (48) sugiriendo que hay interacciones entre factores ambientales y étnicos. Las condiciones socioeconómicas también han contribuido al riesgo de los defectos del tubo neural, y los índices de anencefalia y espina bífida usualmente son mas altos en grupos con estatus socioeconómico bajo. (50) Esta asociación persiste aun después del uso de los multivitamínicos. (51)

Hasta la fecha, muy pocas causas ambientales específicas de defectos de tubo neural se han reconocido excepto por causas relativamente raras de exposición, tales como la diabetes materna (52,53) y el uso materno de algunos antiepilépticos, tales como el ácido valproico (54). Se han propuesto otros factores incluyendo la fiebre e hipertermia en el embarazo temprano (54, 55,56) y la obesidad (57, 58,60). Todavía no está claro hasta que punto la exposición ocupacional puede causar defectos de tubo neural. (61)

La identificación de marcadores biológicos para la medida de los efectos y la exposición en la madre y el feto probablemente conduzcan a hallazgos importantes. (62, 63)

En la década de 1970, las evidencias epidemiológicas sugerían que los factores ambientales interactuantes con los factores genéticos tuvieron un rol importante en causar los defectos de tubo neural. Debido a los marcados cambios en la incidencia en muchas áreas del mundo, estuvo



claro que algunos factores importantes debían haber afectado grandes segmentos de la población. El incremento en el riesgo de defectos de tubo neural entre los grupos socioeconómicamente bajos ha dado pistas a los factores que hacen diferentes a las familias pobres de las familias ricas (64,65, 66). Una pobre alimentación fue un candidato obvio: la nutrición puede variar enormemente entre países, culturas y clases sociales e interactúa con los factores genéticos. Además, el efecto de una pobre alimentación puede ser magnificado en el desarrollo embrionario, donde la activa proliferación celular ocurre al tiempo que el acceso a los nutrientes es limitado.

## **-VI.2 Malformaciones genéticas. (Embriología)**

Para una mejor comprensión del nivel anatómico e histológico que puede sufrir alteraciones durante el desarrollo embrionario es necesario conocer las diversas etapas por las que pasa el cigoto.

Embriología:

El sistema nervioso central (SNC) deriva del **ECTOBLASTO**, (figura 1) juntamente con la piel. Es la hoja más externa del embrión. La **hoja media del embrión se denomina MESOBLASTO** y en ella distinguimos de dentro fuera: **NOTOCORDA** o parte central del mesoblasto que recorre todo el embrión. Partes laterales (derecha e izquierda constan de):

**SOMITAS:** a expensas de los cuales se formará el aparato locomotor (huesos, ligamentos y músculos). (32,33) Fig.1



**GONONEFROTOMO**: a partir del cual se formarán las gónadas y el riñón. Este se divide en dos láminas: **SOMATOPLEURA**: o lámina externa que tapiza el interior del cuerpo embrionario **ESPLAGNOPLEURA**: o lámina interna que tapiza el tubo digestivo **CAVIDAD CELOMATICA**: espacio vacío que se halla entre ambas láminas En el ectoblasto, en su línea medio-dorsal muy pronto se forma un engrosamiento que se llama **PLACA NEURAL**, primer vestigio del Sistema Nervioso.

En la piel del embrión distinguimos ahora dos partes: la parte neural y el resto, del que derivará la piel y los órganos de los sentidos.

Al avanzar el desarrollo del embrión esta placa se deprime originándose el **SURCO NEURAL** (Figura 2 ) que al proseguir la depresión forma el **CANAL NEURAL** y finalmente al unirse los dos bordes de dicho canal se forma el **TUBO NEURAL**.



Fig. 2

Antes de que se cierre el Canal Neural, de sus bordes se desprenden células que emigran en dirección ventral del cuerpo embrionario formando la denominada **CRESTA NEURAL**. A expensas de estas células se formarán

los ganglios raquídeos, simpáticos, parte de las meninges y los melanóforos que dan el color a la piel. (75, 76)

De hecho, la formación de la placa neural está dirigida por la notocorda que al liberar sustancias químicas induce la formación en el Ectoblasto de dicha Placa Neural (34,36)

En el tubo neural distinguimos inmediatamente dos partes fundamentales:

**PORCIÓN ENCEFALICA DEL TUBO NEURAL:** parte superior más voluminosa situada en la cabeza del embrión y de la que derivará el Encéfalo.

**PORCIÓN MEDULAR DEL TUBO NEURAL:** parte más estrecha y larga, situada en el tronco del embrión y de la que derivará la médula espinal.

La porción encefálica crece de forma desigual dando lugar a tres dilataciones separadas por dos estrangulaciones. A estas dilataciones se les denomina VESICULAS que de arriba a bajo se denominan: **PROSENCEFALO, MESENCEFALO Y ROMBENCEFALO.**

### VI.3 Fases

#### VI.3.1-Fase de cinco vesículas dos curvaturas.



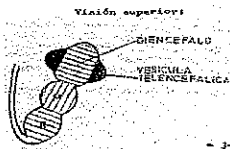
Fig.3

Al continuar su proceso de crecimiento y tener que acomodarse a la cavidad craneal, la porción encefálica se ve obligada a incurvarse a nivel del mesencéfalo dando lugar a la primera curvatura o **CURVATURA DEL VERTICE**. (Fig. 3)

Inmediatamente después aparece la segunda curvatura entre el Rombencéfalo y lo que va a ser la Médula espinal denominada **CURVATURA NUCAL** (por corresponder a la zona de la nuca en el adulto, separando el encéfalo de la Médula espinal).

### **VI.3.2 –Fase de cinco vesículas y tres curvaturas**

El prosencéfalo crece más a nivel de sus paredes laterales que del resto, de tal manera que aparecen lateralmente dos nuevas Vesículas denominadas **VESÍCULAS TELEENCEFÁLICAS**, separadas por un límite o surco cóncavo en dirección craneal (Figura 4).

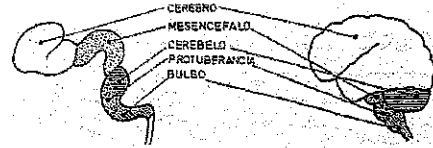


El prosencéfalo toma ahora las denominaciones de Vesículas telencefálicas, sus partes laterales y Diencefalo

Fig. 4 su parte central.

Seguidamente tiene lugar otro proceso de incurvación a nivel de la parte media del rombencéfalo dando lugar a la **CURVATURA PONTINA**. Esta curvatura permite dividir el Rombencéfalo en dos partes: a la parte más craneal se la denomina **METENCEFALO** y a la más caudal **MIELENCEFALO**. (37,38, 79).

**VI.3.3-Resultados del proceso embrionario del S.N.C.**



**Fig. 5**

Las dos vesículas telencefálicas y el Diencefalo forman el cerebro en el adulto. (Figura 5). De cada una de las vesículas se derivará un hemisferio cerebral. El diencefalo constituye el cerebro medio. Del mesencéfalo derivará el mesencéfalo del adulto. Del metencéfalo deriva el cerebelo y la protuberancia o puente. Del mielencéfalo deriva el bulbo Raquídeo.

Al mismo tiempo que se producen estos cambios externos en el Tubo neural, se producen también una serie de cambios en su interior. El tubo neural posee una luz interna. Observamos como esta luz va adquiriendo diversas formas a medida que se van formando las distintas Vesículas y Curvaturas. (37, 38, 39).

La luz de la porción medular se denomina Canal Central de la médula espinal. Esta se continúa con la luz de la cavidad rombencefálica o IV Ventrículo que a su vez se continúa con la luz del Mesencéfalo y ésta con la luz del Diencefalo o III Ventrículo o Ventrículo Medio.

Este Ventrículo medio comunica con la luz de las Vesículas telencefálicas denominadas VENTRICULO LATERAL DERECHO y VENTRICULO



LATERAL IZQUIERDO (o I y II ventrículos) (Figura 6) separados ambos por el tabique

transparente o Septum pellucidum. La comunicación entre el III y los ventrículos laterales se realiza mediante el denominado Agujero de Monro.

Cambios que se establecen a nivel de cada una de estas partes:

**1) A NIVEL DEL CANAL CENTRAL DE LA MEDULA ESPINAL** Las paredes que limitan dicho canal crecen de un modo desigual, dando lugar a la formación de un surco longitudinal llamado **SURCO LIMITANTE DE HIS**. Este surco nos permite diferenciar en las paredes del canal (Figura 7):

Dos **PLACAS BASALES**: situadas por delante del surco de His. La zona de



contacto entre ambas placas constituye la **Comisura Basal**.

Fig. 7

Todo lo que en el adulto deriva de las placas basales, tendrá significación motora.

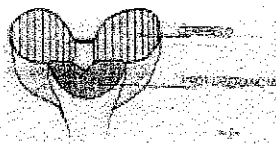
Dos **PLACAS ALARES**: situadas por detrás del surco de His. La zona de contacto entre ambas placas constituye la **comisura alar**. Todo lo que en el adulto deriva de las Placas alares, tendrá significación sensitiva (36, 37, 39)

## **2) A NIVEL DE LA LUZ DEL IV VENTRÍCULO**

Las paredes que limitan la luz del IV Ventrículo crecen de un modo desigual, formándose un surco que recorre longitudinalmente todo el IV ventrículo y se denomina **SURCO LIMITANTE DEL IV VENTRÍCULO** el cual se continua en dirección caudal con el Surco limitante de His. Este surco permite dividir el Rombencéfalo en:

Dos PLACAS BASALES, situadas por delante y contactando a nivel de la comisura basal tendrán significación motora. Dos PLACAS ALARES, situadas por detrás y contactando a nivel de la comisura alar tendrán significación sensitiva (Figura 8).

En un estadio posterior esta disposición varia según se trate del Metencéfalo o del Mielencéfalo: A nivel del Metencéfalo las Placas Alares y



las Basales dan lugar a la protuberancia y Cerebelo, mientras que a nivel del Mielencéfalo las Placas Alares

Fig. 8 y las Basales dan lugar al Bulbo Raquídeo. La comisura Alar no formará tejido nervioso, sino que permaneciendo en un estado rudimentario formará en el adulto una lámina epitelial denominada LAMINA TECTORIA DEL IV VENTRÍCULO. (39, 40, 41).

**3) A NIVEL DE LA LUZ DEL MESENCEFALO** La luz del Mesencéfalo está limitada por unas paredes que crecen de una manera uniforme, ahogando su luz hasta dar lugar a un conducto denominado ACUEDUCTO DE SILVIO. Una línea transversal imaginaria nos permite diferenciar por delante la Placa Basal y por detrás la Placa Alar. Posteriormente a la Placa Alar se nos formará en el adulto la



Fig. 9

LAMINA CUADRIGEMINA y de la placa basal los PEDÚNCULOS CEREBRALES. Figura 9.

#### 4) A NIVEL DE LA LUZ DIENCEFALICA

Las paredes que determinan su luz crecen de forma desigual dando lugar a la formación de un surco, el SURCO HIPOTALAMICO DE MONRO. La presencia de dicho surco en las paredes del Diencefalo nos permite distinguir:

- LAS PLACAS BASALES, (Figura 10) situadas por debajo del surco hipotalámico de Monro.
- LAS PLACAS ALARES, situadas por encima del surco
- LA COMISURA BASAL, zona de unión de las Placas Basales. También recibe el nombre de Suelo del Diencefalo.

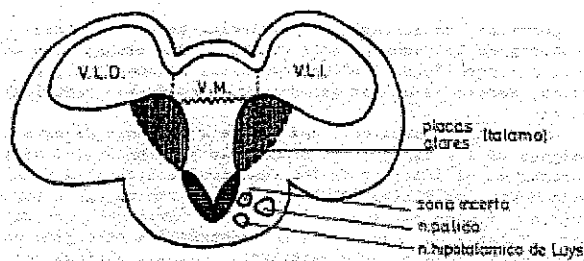


Fig. 10

- LA COMISURA ALAR, zona de unión de las Placas Alares. También recibe el nombre de Techo del Diencefalo.

De estas estructuras en el adulto se derivará:

- Placas Alares > TALAMOS OPTICOS
- Placas Basales > se originarán las FORMACIONES HIPOTALAMICAS, en las que distinguimos dos tipos de núcleos: 1) Hipotálamo propiamente dicho (en íntimo contacto con la luz del III ventrículo) y 2) Otros que en el curso del



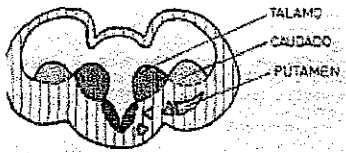


Fig. 11

desarrollo embrionario se separan de la luz del III ventrículo y forman el **SUBTALAMO**, en el que a su vez distinguimos tres núcleos diferentes:

- a) ZONA INCERTA
- b) NUCLEO HIPOTALAMICO DE LUYS O SUBTALAMICO
- c) NUCLEO PALIDO (78, 79, 89)

De la comisura Basal se derivan tres estructuras que en dirección ventro-dorsal son:

- a) QUIASMA OPTICO
- b) NEUROHIPOFISIS
- c) TUBERCULOS MAMILARES

De la comisura Alar se derivan ventro-dorsalmente:

- a) LAMINA TECTORIA DEL III VENTRICULO
- b) COMISURA HABENULAR
- c) EPIFISIS O GLANDULA PINEAL
- d) COMISURA BLANCA POSTERIOR. (78, 79, 87)

### 5) A NIVEL DE LA LUZ DE LAS VESÍCULAS TELEENCEFÁLICAS

Las paredes que delimitan la luz de los ventrículos laterales, crecen de manera desigual según las consideremos a nivel de su parte inferior o a nivel de su parte medial (Fig. 11)

5.1) En la parte inferior crecen de manera considerable, dando lugar a un acúmulo de sustancia gris situado inmediatamente por fuera del Tálamo, llamado MONTECILLO GANGLIONAR. En estadios posteriores numerosas

fibras nerviosas pasan a través suyo dividiéndolo en dos partes:

-Una que permanece siempre en íntimo contacto con la luz de los ventrículos laterales y se le denomina NUCLEO CAUDADO. (Figura 11)

- La otra, queda separada de la luz ventricular y constituye el NUCLEO PUTAMEN.

El CUERPO ESTRIADO de la embriología clásica está formado por estos tres núcleos: CAUDADO, PUTAMEN Y PALIDO. A este último, se le denomina también núcleo PALEOSTRIADO por ser la porción más antigua del cuerpo estriado, el primero que aparece en la escala zoológica. Los otros dos constituyen el núcleo NEOESTRIADO, puesto que son las porciones que aparecen después en la escala zoológica.

5.2) A nivel de su parte medial, las paredes de las vesícula telencefálicas no crecen, no forman tejido nervioso, por lo que van a dar lugar a unas láminas epiteliales rudimentarias denominadas LAMINAS TECTORIAS de las Vesículas Telencefálicas. Como el techo o Comisura Alar del diencefalo tampoco forma tejido nervioso, constituyendo otra lámina tectoria, a toda esta zona se la denomina área coroidea que estará pues constituida por: una porción central de naturaleza diencefálica, y dos laterales, derivadas de las paredes mediales de los ventrículos laterales. Se le llama también área coroidea porque a expensas de esta zona más

delgada de las paredes del Diencéfalo y Telencéfalo, se van a invaginar en el interior de los ventrículos laterales y del ventrículo medio los PLEXOS COROIDEOS, que en el adulto van a formar y filtrar el líquido cefalorraquídeo. Estas invaginaciones se forman al empujar hacia el interior de los ventrículos el tejido conjuntivo embrionario, con su gran cantidad de vasos que rodea por fuera el área coroidea. (Figura 12) (32,45).

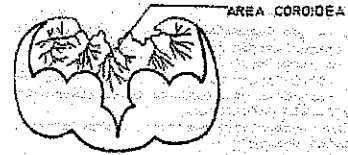


Fig. 12

#### VI.4 Defectos de tubo neural (Definiciones)

- **Anencefalia:** Es una malformación letal en la cual falta la bóveda craneana y el encéfalo expuesto es amorfo. La lesión responsable de este defecto aparece después del inicio del desarrollo del pliegue neural (16 días) pero antes del cierre del neuroporo anterior (24 a 26 días). Entre 70 y 80 % de los niños nacen muertos y el resto sucumbe horas después del nacimiento. (Fig.13)

- **Espina bífida oculta:** Es un término radiológico que se refiere al defecto de los procesos espinosos, del arco neural posterior o ambos. Por lo general se localiza en la columna lumbar o torácica y afecta un solo nivel. Se encuentra presente en un 5 a 36% de la población general y tiene pocas o nulas implicaciones clínicas.

- **Disrafismo espinal:** Esta acepción abarca todas las formas, tanto abiertas como cerradas, de espina bífida. El disrafismo puede ser oculto, con o sin marcas cutáneas o abiertas, con tejido neuroectodérmico visible en algún lugar del eje espinal.

- **Meningocele:** Constituye el mas simple de los defectos del cierre del tubo neural. Se caracteriza por la presencia de una lesión quística solo con meninges, llena de líquido cefalorraquídeo (líquido cefalorraquídeo), en continuidad con el conducto raquídeo, pero sin contenido neural. Esta entidad es menos habitual que el mielomeningocele y se vincula de manera esporádica con hidrocefalia. No obstante puede ocultar una segunda lesión.

(Fig. 14)

- **Mielomeningocele:** Es el defecto mas frecuente del tubo neural abierto. Se emplean como sinónimos espina bífida abierta, espina bífida quística y defecto del tubo neural abierto. La duramadre y leptomeninges rudimentarias se desarrollan alrededor y se unen al tubo neural mal formado. El tejido anormal visible esta habitualmente cubierto por gliosis y axones displásicos, así como por cuerpos celulares. Caudalmente, la placoda puede terminar junto con las meninges, extenderse hacia fuera como un hilo engrosado o penetrar en el conducto raquídeo para seguir su curso. En la parte expuesta del defecto pueden observarse vasos sanguíneos de distintos calibres, por lo general venas. (Fig. 15, y Fotos de reparación quirúrgica). Su complicación es la hidrocefalia (Fig. 16)

- **Cráneo bífido:** Se conoce como cráneo bífido al defecto craneal con piel y tegumentos normales. La mayoría ocurre en la línea media. Es análogo a la espina bífida en el sentido de que es un defecto de disrafismo de tubo neural. La incidencia es de 1 en 3 a 10,000 nacidos vivos.

- En el cráneo bífido, la herniación neural se denomina **encefalocele** y puede consistir en parénquima encefálico y meninges o solo meninges.

(Fig.17)

## **VI.5 Factores de riesgo**

### **Micronutrientes y defectos de tubo neural.**

En 1976, Smithells y colegas reportaron en Inglaterra que las mujeres que tuvieron bebés con defectos de tubo neural tuvieron bajos niveles séricos de micronutrientes, incluyendo algunas vitaminas <sup>(62)</sup>. Estos hallazgos los condujeron a proponer un estudio controlado, aleatorio sobre los suplementos vitamínicos. Sin embargo, debido a las consideraciones éticas, su institución solo les permitió realizar una intervención no aleatoria, en la cual ellos ofrecieron un contenido multivitamínico de 360 microgramos de ácido fólico a las mujeres que planeaban estar embarazadas y quienes tuvieron previamente un feto o niño con defecto del tubo neural <sup>(63)</sup>. En 1983, ellos reportaron que de entre las mujeres que previamente habían tenido un niño afectado, aquellas que habían tomado multivitamínicos durante las primeras etapas del embarazo tuvieron un 86% de menos riesgo de tener otro feto o niño afectado que aquellas que no tomaron los multivitamínicos. <sup>(63,64)</sup> Sin embargo, debido a que a Smithells y colegas no se les había permitido realizar el estudio aleatorio y el uso de los multivitamínicos entre los participantes en su estudio, sus hallazgos no condujeron a alguna acción de salud pública. Ninguna acción se anunció hasta la publicación de los resultados de dos estudios aleatorios, una década después.

En 1991, los resultados de un estudio patrocinado por el British Medical Research Council indicaron que el riesgo de defectos recurrentes del tubo neural fue significativamente menor entre las mujeres que tomaron 400 microgramos diarios de ácido fólico (sin otras vitaminas), que aquellas que no lo hicieron, <sup>(3)</sup> y en 1992, un estudio Húngaro reportó que las mujeres

que tomaron un multivitamínico conteniendo 800 microgramos de ácido fólico tuvieron un riesgo significativamente menor de un primer evento de defecto de tubo neural en un feto o niño que las mujeres que no lo hicieron (4). Estos resultados fueron apoyados por los hallazgos colectivos de estudios observacionales (64,69), y un pequeño e inconcluso ensayo aleatorio (70, 71), que analizo la asociación entre el uso de multivitamínicos o suplementos de ácido fólico y el riesgo de defectos del tubo neural.

Recientemente, Berry et al. (5), documentaron la efectividad de una dosis diaria de 400 microgramos de ácido fólico solo, en la prevención de los defectos del tubo neural en un área de China con una alta incidencia de tales defectos y una con baja incidencia.

#### **VI.6 Tabaco y medio ambiente.**

El consumo de tabaco constituye un importante problema de salud con graves repercusiones sociales y económicas. Está ampliamente demostrado que el tabaco es un producto nocivo para la salud que produce efectos indeseables en el organismo. El tabaco se obtiene de la planta nicotiana tabacum. Hay que recordar que lo que se pone en contacto con el fumador no es el tabaco, sino el humo aspirado. Las sustancias químicas de la hoja son las precursoras de las aproximadamente 4,000 sustancias que aparecerán en el humo. Sus componentes básicos son dos: el agua y la materia seca que contiene sustancias orgánicas e inorgánicas. La fase gaseosa esta formada fundamentalmente por dióxido de carbono (20-60 mg), monóxido de carbono (10-20 mg) y metano (1-3 mg), hay que tener en cuenta que muchas de las sustancias encontradas en el humo no estaban en la hoja o estaban en cantidades mínimas o son el resultado de la

combustión del cigarrillo. Un ejemplo lo tenemos en los hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre los que se encuentra el benzopireno y tolueno.

### **Componentes tóxicos del tabaco**

La nicotina es el principio activo del tabaco, que se presenta como un líquido oleaginoso, color pardo oscuro al aire por oxidación y olor característico. Es soluble en los disolventes orgánicos, agua y sobre todo en el alcohol y éter. Es muy tóxica y 2 gotas de nicotina sublingual matan un pájaro. La dosis tóxica intravenosa para el hombre es 40-60 mg y es la sustancia que desencadena la dependencia. (123, 142)

Tiene una absorción rápida a través de mucosas. La absorción es siempre más elevada en los pulmones por su mayor superficie de contacto. Su distribución es rápida, a los 7 segundos se detecta en cerebro y a los 15-20 segundos en las arterias dístales de las extremidades inferiores. Un 30 % del alcaloide se detecta en forma libre. Las zonas de mayor captación son cerebro, hipófisis y glándulas suprarrenales. La distribución esta en relación con el contenido lipídico. En el sistema nervioso central (SNC) se encuentra en grandes cantidades, sobre todo en la sustancia gris, atraviesa fácilmente la barrera placentaria, lo que permite que llegue al feto en cantidades suficientes como para producir efectos sobre órganos concretos. La nicotina se excreta en la leche materna.

### **Efectos sobre el organismo**

La sintomatología es muy variada, incluyendo astenia, adinamia, anorexia, disminución de la agudeza visual, disnea, bronquitis, aumento de la presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria.

Prácticamente afecta todos los sistemas y aparatos del organismo humano, influye en funciones tan importantes como la reproducción, gestación, desarrollo del feto y recién nacido. Así, una mayor incidencia de esterilidad, abortos, embarazos ectópicos, mortalidad perinatal y recién nacidos de bajo peso que están en relación con el consumo de tabaco por la mujer. Esta comprobado que hay un paso de nicotina y otras sustancias tóxicas del tabaco a través de la placenta y leche materna. (136, 147)

### **Fumador pasivo**

El fumador pasivo o involuntario es el sujeto no fumador sometido en forma involuntaria a la inhalación de humo de tabaco de forma cotidiana, situación que no puede evitar sin alterar su comportamiento en el domicilio, trabajo o vida de sociedad. En el acto de fumar se forman dos columnas o corrientes de humo: la corriente principal formada por los gases que el fumador inhala y la corriente secundaria lateral que representa las partículas y gases originadas en la combustión espontánea entre cada inspiración por el fumador.

La corriente lateral a la que esta expuesto el fumador pasivo tiene mayores cantidades de nicotina y monóxido que la principal, así como más productos reducidos nitrogenados altamente carcinogénicos. Un factor que atenúa los efectos de la corriente lateral es su dilución en el medio ambiente, mientras que la principal penetra en forma directa en el sistema respiratorio del fumador. Las sustancias incluidas en la corriente secundaria se difunde con facilidad en el aire ambiental, sobre todo en recintos poco ventilados, consiguiendo una concentración elevada que puede penetrar en el aparato



respiratorio del fumador pasivo, de tal forma que pueden detectarse nicotina, cotinina, monóxido de carbono, carboxihemoglobina y tiocianato en sangre. Un tipo especial del fumador pasivo es el feto, el cual está expuesto de forma involuntaria a los componentes del tabaco, pero de forma diferente al resto de los fumadores pasivos, ya que no está en contacto directo con la corriente lateral, sino que las sustancias tóxicas le llegan por el torrente circulatorio materno a través de la placenta. Por esta razón se le denomina fumador pasivo terciario. En caso de ser un hijo de madre fumadora serían los componentes de la corriente principal los más implicados en las alteraciones de su desarrollo normal y en caso de ser hijo de una madre fumadora pasiva las sustancias implicadas serían fundamentalmente las de corriente secundaria. (145, 150)

### **VI.7 Solventes (Tolueno).**

El tolueno es un líquido incoloro con un olor característico similar al benceno. El tolueno ocurre en forma natural en el petróleo crudo y en el árbol tolú. También se produce durante la manufactura de gasolina y de otros combustibles a partir de petróleo crudo y en la manufactura de coque a partir de carbón.

El tolueno es la materia prima a partir de la cual se obtienen derivados del benceno, caprolactama, sacarina, medicamentos, colorantes, perfumes, TNT, y detergentes. Se adiciona a los combustibles (como antidetonante) y como solvente para pinturas, revestimientos, caucho, resinas, diluyente en lacas nitrocelulósicas y en adhesivos. Es materia prima en la fabricación de

fenol (sobre todo en Europa oriental), benceno y cresol (especialmente en Japón) y una serie de otras sustancias. (123, 124)

El tolueno puede afectar al sistema nervioso. Niveles bajos o moderados pueden producir cansancio, confusión, debilidad, pérdida de la memoria, náusea, pérdida del apetito y pérdida de la audición y la vista. Estos síntomas generalmente desaparecen cuando la exposición termina.

Inhalar niveles altos de tolueno por un período breve puede hacerlo sentirse mareado o soñoliento. También puede causar pérdida del conocimiento, y aun la muerte. (125, 126)

Es probable que los efectos sobre la salud de niños expuestos al tolueno sean los mismos que los observados en adultos. Algunos estudios en animales sugieren que bebés o niños de corta edad pueden ser más susceptibles que los adultos.

Respirar niveles de tolueno muy altos durante el embarazo puede hacer que niños nazcan con defectos de nacimiento y retardo en la capacidad mental y el desarrollo. No sabemos si el tolueno daña al feto de una madre que está expuesta a niveles bajos de tolueno durante el embarazo. (134, 137, 139)

*Seres humanos/mamíferos:* La inhalación de 100 ppm de tolueno produce dolores de cabeza, mareos, irritación de ojos y nariz. Las exposiciones más prolongadas afectan al sistema nervioso central y producen alteraciones del cuadro hemático y otros efectos crónicos. Se han registrado daños cromosómicos en ratas. El control de trabajadores

expuestos al tolueno ha arrojado resultados contradictorios. No se conocen propiedades carcinógenas del tolueno mismo pero otros componentes en una mezcla de solventes pueden tenerlas. En ratas y ratones se constataron anomalías del esqueleto y menor peso fetal así como también aumento de la mortalidad embrionaria en ellos. (128, 150)

## **VI.8 Genes y la interacción ambiental**

Los hallazgos de los estudios ingleses y húngaros (62, 67, 98), generaron mucha investigación en el metabolismo del folato en un esfuerzo por identificar las bases bioquímicas y genéticas de los defectos de tubo neural. El folato, junto con numerosas enzimas y cofactores, está involucrado en transferencias de carbón, que son una parte integral de muchos procesos, incluyendo la síntesis de nucleótidos y una variedad de reacciones de metilación que ocurren en varios compartimentos celulares (ejemplo; citosol, núcleo y mitocondria) (71, 79).

Después se reportó que algunas mujeres que habían tenido previamente un feto o un infante afectado, habían tenido altos niveles séricos de homocisteína (72,73), la investigación se centró principalmente en el ciclo metabólico en el que la homocisteína sufre la remetilación a metionina. Se estudiaron varios genes, incluyendo aquellos que codifican los receptores al folato, 5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cistationina B-sintetasa, metionina sintetasa, metionina sintetasa reductasa, y metileno-tetrahidrofolato dehidrogenasa, una enzima trifuncional. (75, 76)

Si bien falta mucho por aprender, los hallazgos iniciales indican que la contribución genética a los defectos de tubo neural es compleja. Por

ejemplo, se ha asociado un doble riesgo de espina bifida en homocigotos, por una mutación común en el gen para MTHFR, la variante alélica C677T (74, 75), la cual codifica una enzima con poca actividad (75, 76). Además, la frecuencia del alelo en ciertos grupos étnicos se correlaciona con la incidencia de defectos del tubo neural: es común entre hispanos, menos común entre blancos no hispanos, y relativamente raro en negros (74). Aunque la correlación está lejos de ser perfecta, por ejemplo, en Italia la variante C677T es común, pero el índice de presentación de defectos de tubo neural es bajo (74, 77). Además, aun si la asociación fuera causal, esta variante MTHFR, explicaría solo una pequeña fracción de los casos de defectos de tubo neural prevenibles por ácido fólico (74, 78).

En efecto, varios estudios sugieren que las complejas interacciones pueden ocurrir entre genes, entre alelos del mismo gen y entre ciertos genotipos y factores ambientales. Por ejemplo, el riesgo de defectos del tubo neural puede variar si la mutación en el gen MTHFR ocurre con mutaciones en otros genes asociados al folato (76,78), o si dos mutaciones diferentes ocurren juntas en el gen MTHFR (79,80). Algunos estudios también sugieren que el riesgo asociado con ciertos genotipos puede variar dependiendo de factores maternos como los niveles séricos de vitamina B12 (81) o folato (82). Además, en algunos casos el riesgo puede ser contrarrestado por una intervención, como el uso de suplementos vitamínicos (83,84). Otras posibilidades sugieren que ciertos modelos animales fueron sensibles a otros micronutrientes, además del folato (9,10). Una interpretación global de estos hallazgos es prematura. Sin embargo, la compleja etiología de los

defectos del tubo neural, como revelan los estudios clínicos y epidemiológicos, es muy marcada.

## **VI.9 Prevención primaria**

La relación entre nutrición y la presencia de defectos del tubo neural provee una poderosa herramienta para la prevención primaria. Después de publicar los dos artículos descritos arriba (34, 37, 55), the Public Health Service recomendó en 1992 que las mujeres capaces de llegar a estar embarazadas deberían consumir 400 microgramos de ácido fólico por día (8). También se recomendó que las mujeres consumieran esta cantidad de ácido fólico rutinariamente, esto porque tanto como el 50% de los embarazos en Estados Unidos suceden sin planificar (85), y porque el tubo neural se desarrolla antes de que la mayoría de las mujeres se den cuenta que están embarazadas. En otros países como Australia y Noruega los asesores de salud pública aconsejaron consumir 400 microgramos de ácido fólico diario a aquellas mujeres que intentan estar embarazadas o en las primeras etapas del embarazo (86).

El Public Health Service sugirió que el nivel de consumo deseado de ácido fólico se podría lograr ingiriendo suplementos que lo contengan en la dieta, aumentando el consumo de alimentos naturales ricos en folato (componentes que tienen las propiedades nutricionales de el ácido fólico sintético usado en los suplementos) y consumiendo alimentos fortificados con ácido fólico (8).

Los suplementos dietéticos que contienen 400 microgramos de ácido fólico están disponibles fácilmente en los Estados Unidos, frecuentemente

como multivitamínicos y menos frecuente como ácido fólico solo. Pocos los cereales contienen 400 microgramos de ácido fólico por porción, la mayoría contienen 100 microgramos. El consumo de alimentos naturales ricos en componentes con folatos, como las frutas y vegetales proveen diferentes cantidades de folatos, además de los otros beneficios de una dieta variada. Después la FDA (Federal drug administration) toma la decisión <sup>(6)</sup>, de enriquecer todos los granos tales como: las harinas y pastas, en los EU. Ahora están siendo fortificados con 140 microgramos de ácido fólico por 100 gramos de grano. En 1997, se estimó que el promedio de las mujeres Americanas en edad reproductiva consumieron alrededor de 100 microgramos de ácido fólico por día de alimentos enriquecidos <sup>(87)</sup>.

En la práctica sin embargo, la efectividad de los suplementos, una dieta variada y los alimentos fortificados puede variar. No está tan clara la capacidad de los alimentos naturales ricos en folatos para proveer los mismos beneficios que los suplementos con ácido fólico, y no ha sido probado en estudios clínicos. Por supuesto ocurre que el folato se absorbe con menos facilidad que el ácido fólico sintético de los suplementos o los cereales <sup>(88)</sup>, pronto el Institute of medicine en 1998 recomendó que las mujeres en edad reproductiva obtuvieran 400 microgramos diarios de ácido fólico de los suplementos alimenticios o de los alimentos fortificados <sup>(7)</sup>. Por último, la fortificación parece haber incrementado la ingesta de ácido fólico en la población general, a pesar que con el nivel actual de fortificación solo pocas mujeres reciben la dosis recomendada por esta vía <sup>(89,90)</sup>.

Los cereales en grano no están fortificados con un alto nivel de ácido fólico debido a que el alto consumo de este, puede retardar el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 en algunos casos. Esta situación condujo al servicio de Salud pública a recomendar en 1992 que el consumo diario de folato de todas las fuentes no excediera 1000 microgramos por día <sup>(8)</sup>. El reporte de 1998 de el Institute of Medicine sugirió que el límite superior de consumo de ácido fólico sintético fuera de 1000 microgramos, considerando la cantidad de folato de la dieta <sup>(7)</sup>. En un estudio en el que las mujeres fueron asignadas al azar para recibir una de las cuatro posibilidades (suplementos de ácido fólico, alimentos fortificados con ácido fólico, alimentos naturales ricos en folatos o consejos dietéticos) o a estar en un grupo control, las mujeres que consumieron 400 microgramos de ácido fólico diario tomando suplementos o alimentos fortificados tuvieron incrementos de 40 a 50% en sus niveles de ácido fólico en sus eritrocitos, comparadas con el 11% de incremento entre aquellas que consumieron 400 microgramos diarios de folatos naturales de los alimentos y 5% de incremento en el grupo control <sup>(91)</sup>.

## **Capítulo VII**

### **Metodología**

#### **VII.1 Tipo de estudio**

Descriptivo, observacional, transversal.

#### **VII.2 Tamaño de la muestra**

Se estudiaron 77 recién nacidos con defectos de cierre de tubo 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 Farías

c) Hospital civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca

#### **VII.3 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.

#### **VII.4 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.

#### **VII.5 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 antiepilépticas durante el primer trimestre del embarazo.

## **VII.6 Variables**

### **VII.6 .1 Variable dependiente:**

- Defectos de cierre de tubo neural

### **VII.6 .2 Variables independientes:**

- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Drogas
- Exposición a solventes
- Ocupación del padre y de la madre
- Edad de los padres

### **VII.6 .3 Variables intervinientes:**

- Enfermedades agudas
- Enfermedades crónicas
- Fiebre
- Medicamentos para el dolor, fiebre
- Anticonceptivos
- Antibióticos

### VII.7 Operacionalización de variables

Categoría	Variable	Indicador	Escala
Características del recién nacido.	Peso	Gramos (gr)	1=<2,500 2=2,501-3,000 3=3,001-3,500 4=>3,501
	Talla	Centímetros (cm)	1=20-30 2=31-40 3=41-50
	Perímetro cefálico	Centímetros (cm)	1=25-30 2=31-35 3=>36
	Vía de nacimiento	Tipo de vía	1=Vaginal 2=Cesárea
	Vía de presentación	Tipo de presentación	1=Cefálica 2=Pélvica 3=Transversa
	Nacimiento	Tipo de nacimiento	1=Simple 2=Gemelar 3=Múltiple
	Gestación	Semanas	
	Alta	Tipo de alta	1=Vivo 2=Muerto 3=Traslado

Características morfológicas del defecto de tubo neural	Malformación	Tipo de malformación	1=Anencefalia 2=Mielomeningocele 3=Meningocele 4=Encefalocele 5=Mielocele
	Localización	Lugar del defecto	1=Encefalo 2=Lumbar 3=Dorsal 4=Cervical
	Aspecto	Aspecto	1=Integro 2=Roto
	Tamaño	Centímetros (cm)	1=1-3 cm 2=4-6cm 3=>7cm
	Hidrocefalia	Presencia de la hidrocefalia	1=si 2=no
	Otras malformaciones	Presencia de otra malformación	1=Si 2=No

Categoría	Variable	Indicador	Escala
Características de la madre.	Edad de la madre	Años cumplidos	1=<15 2=16-20 3=21-25 4=26-30 5=31-35 6=>36
	Escolaridad de la madre	Años terminados	1=ninguna 2=primaria 3=secundaria 4=preparatoria 5=profesional
	Ocupación actual de la madre	Tipo de ocupación	1= desempleada 2=ama de casa 3=obrero 4=empleada 5=profesionista
	Ocupación anterior de la madre	Tipo de ocupación	1= desempleada 2=ama de casa 3=obrero 4=empleada 5=profesionista
Características del padre.	Edad de el padre	Años cumplidos	1=<15 2=16-20 3=21-25 4=26-30 5=31-35 6=>36
	Escolaridad de el padre	Años terminados	1=ninguna 2=primaria 3=secundaria 4=preparatoria 5=profesional
	Ocupación actual de el padre	Ocupación	1=desempleado 2=obrero 3=empleado 4=comerciante 5=campesino 6=otro
	Ocupación anterior de el padre	Ocupación	1=desempleado 2=obrero 3=empleado 4=comerciante 5=campesino 6=otro
	Consanguinidad entre los padres	Presencia	1=Si 2=No
	Otros malformados en la familia	Presencia	1=Si 2=No 3=Tipo

Categoría	Variable	Indicador	Escala
Características ambientales.	Enfermedad aguda durante el embarazo	Tipo de enfermedad	1=IVU 2=IRA 3=Amenaza aborto 4=Gastrointestinal 5=otra
	Enfermedad crónica durante el embarazo	Tipo de enfermedad	1=diabetes mellitus 2=HTA 3=asma 4=Cardiopatía 5=otra
	Fiebre en el primer trimestre	Semana en que presentó fiebre	1=1-3 2=4-6 3=7-9 4=10-12
	Escalofríos en el primer trimestre	Semana en que presentó escalofríos	1=1-3 2=4-6 3=7-9 4=10-12
	Ingesta de medicamentos para la fiebre	Tipo de medicamento	1= Acetaminofén 2=ASA 3=dipirona 4=otro
	Ingesta de medicamentos para el Dolor	Tipo de medicamento	1=Butilioscina 2=Dipirona 3=otro
	Ingesta de anticonceptivos antes del embarazo	Tipo de anticonceptivo	1=Estrógenos 2=Progestágenos 3=Combinados
	Tomo algún medicamento con estrógenos	Tipo de medicamento	Encuesta
	Tomo algún medicamento distinto a los anteriores	Tipo de medicamento	Encuesta
	Tabaquismo durante el primer trimestre del embarazo	Si No	Número de cigarros
	Alcoholismo durante el primer trimestre del embarazo	Si No	Cantidad de alcohol

	Uso alguna droga ilícita en el primer trimestre del embarazo	Tipo de droga	Encuesta
	Exposición a algún solvente en el primer trimestre del embarazo (madre)	Tipo de solvente	Encuesta
	Exposición a algún solvente antes de la concepción (padre)	Tipo de solvente	Encuesta

### **VII.8 Instrumentos**

1) Cuestionario estructurado con 55 preguntas abiertas y cerradas, que se dividió en dos secciones, en la primera se encuentran las preguntas acerca del padre, de la madre y el recién nacido; y en la segunda sección se encuentran las características ambientales. El mismo se aplicó a través de una entrevista con las madres en el puerperio inmediato o tardío.

2) Para la recolección de características del recién nacido como: peso, talla, perímetro cefálico, vía de nacimiento, tipo de presentación se utilizó el expediente clínico.

3) Para obtener las características del RN como: tipo de malformación, localización, aspecto, tamaño, presencia o no de hidrocefalia así como otro tipo de malformación; se revisaron los expedientes clínicos.

4) Para la obtención de las características ambientales como enfermedades agudas y crónicas durante el embarazo, fiebre, escalofríos durante el primer trimestre, ingesta de analgésicos, anticonceptivos, antibióticos, medicamentos con estrógenos, tabaquismo, alcoholismo y uso de alguna droga en el primer trimestre del embarazo, además de la exposición a algún solvente durante el primer trimestre por parte de la madre y antes de la concepción por parte del padre; se utilizaron el cuestionario y el expediente clínico.

#### **VII.9 Procedimientos**

- Identificar las madres gestantes expuestas al tolueno y los recién nacidos con defectos de cierre de tubo neural en las tres principales instituciones públicas de salud de la ZMG (Hospital Civil de Guadalajara, IMSS, HRVGF ISSSTE) a través de la búsqueda de los expedientes clínicos.
- Revisar los expedientes clínicos en cada institución para identificar los casos reportados de defectos de cierre de tubo neural en recién nacidos de hijos de madres expuestas al tolueno que viven en la Zona Metropolitana de Guadalajara.
- Revisar las hojas de reporte quirúrgico e identificar el tipo de defecto de cierre de tubo neural en los recién nacidos hijos de madres expuestas al tolueno.

- Realizar una base de datos donde se integre la información de los sujetos de estudio de acuerdo a un número progresivo previamente asignado acorde a su situación de salud ambiental

-Realizar la asociación entre los casos de madres expuestas a solventes y los recién nacidos con dicha patología en la Zona Metropolitana de Guadalajara.

### **VII.10 Análisis de la información**

1.- Para las variables peso, talla, perímetro cefálico, se utilizaron las tablas de Federico Gómez diseñadas para la población Mexicana.

2.- Para la determinación del tipo de parto: Vaginal o a través de la Cesárea, se realizó exploración ginecológica en los diversos hospitales donde se registraron los niños malformados.

3.- La posición de la presentación del producto: cefálica, pélvica o de hombro, se confirmó con la exploración ginecológica realizada por los residentes y adscritos de la especialidad de ginecología y obstetricia de los diferentes hospitales.

4.- El tipo de embarazo simple, gemelar o múltiple fue diagnosticado a través de la revisión obstétrica y la realización de ecosonogramas durante el control prenatal.

5.- Dentro de las malformaciones congénitas se encuentran los defectos del cierre del tubo neural y utilizamos la clasificación de Garabedian y Fraser para clasificar los diversos tipos de las mismas, J. Med Genet 1993.



6.- El aspecto y tamaño de las malformaciones fue clasificado como íntegro o roto de acuerdo a si el defecto presentaba continuidad de los tejidos o si presentaba pérdida de los mismos de acuerdo a la anterior clasificación.

7.- Se utilizó el programa SPSS 10.1 para el análisis estadístico y cruce de la información.

## **Capítulo VIII**

### **Resultados**

Con la finalidad de analizar los resultados se presentarán de la siguiente manera:

1. Descripción de las Características del Recién Nacido y los Defectos de Cierre del Tubo Neural (DCTN).
  - 1.2 Comparación de las características de los recién nacidos y el tipo de malformación
2. Descripción de las Características de los padres
  - 2.1 Comparación de las características de los padres y el tipo de malformación
3. Descripción de las Características ambientales
  - 3.1 Comparación de las características ambientales y el tipo de malformación

#### **VIII.1 Características del Recién Nacido y los Defectos de Cierre del Tubo Neural**

El total de la muestra fue 77 recién nacidos con defectos de cierre del tubo neural, 45 (58,4%) del sexo femenino y 32 (41,6%) del sexo masculino, existiendo 1.4 mujeres por cada hombre. (Cuadro 1)

Cuadro No.1

Sexo de los Recién nacidos con DCTN, ZMG, 2003-2005

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	45	58,4
Masculino	32	41,6
Total	77	100,0

Fuente: Encuesta directa.

En relación a la edad gestacional el promedio fue de 38.3 semanas  $\pm$  3, con un peso de 2,965.5 gramos  $\pm$  666.9, el perímetro cefálico su media es de 34.1cm  $\pm$  3 y la talla promedio fue de 48.3 cm  $\pm$ 4.7, como se puede observar ninguna de estas características se encuentra en sus promedios normales de los recién nacidos, excepto la talla. (Cuadro No 2.)

Cuadro No.2

Características Antropométricas de los Recién Nacidos, ZMG, 2003-2005

Características	No. casos	Sin dato	Mínimo	Máximo	Media	Desv. ttp.
Peso	77	0	770	4600	2965,52	666,99
Talla +	76	1	28,00	56,00	48,3750	4,7869
Perímetro Cefálico *	63	14	30	45,00	34,6667	2,3538
Edad gestacional	77	0	26,00	42,00	38,3727	2,6030

Fuente: Encuesta Directa

\*No se reporta el perímetro cefálico de 13 niños por ser anencefálicos y 1 de ellos por carecer del dato.  
+ Así como la talla de 1 de los mismos por no tener el dato.

La única complicación que se presentó en los niños con DTN fue la hidrocefalia con cuatro casos (5.3%), y 73 niños no la presentaron (94.7%) (Cuadro 3).

Cuadro No. 3

Niños con malformaciones que presentaron hidrocefalia, ZMG, 2003-2005

Presencia de hidrocefalia	Frecuencia	Porcentaje
Si	4	5,3%
No	73	94,7%
Total	77	100,0%

Fuente: Encuesta directa

Respecto de la vía de nacimiento se encontró que 56 madres tuvieron partos eutócicos (72.7%) y 21 madres tuvieron distocias tipo cesárea. (27.3%) (Cuadro 4)

Cuadro No. 4

Tipo de nacimiento, ZMG, 2003-2005

Tipo de nacimiento	Frecuencia	Porcentaje
Cesárea	21	27,3
Vaginal	56	72,7
Total	77	100,0

Fuente: Encuesta directa

Del total de los recién nacidos, 69 tuvieron presentación cefálica (89.6%), y 8 presentación pélvica (10.4%). (Cuadro 5).

Cuadro No. 5

Tipo de presentación, ZMG, 2003-2005.

Tipo de presentación	Frecuencia	Porcentaje
Cefálica	69	89,6
Pélvica	8	10,4
Total	77	100,0

Fuente: Encuesta directa

El total de los embarazos fue simple, no presentándose embarazados gemelares o múltiples. (Cuadro 6)

Cuadro No. 6

Tipo de embarazo, ZMG, 2003-2005.

Embarazo	Frecuencia	Porcentaje
Simple	77	100,0

Fuente: Encuesta directa

En cuanto al tipo de malformación de DCTN se identificaron 13 casos de anencefalia (16.9%), 6 casos de encefalocele (7.8%), 15 casos de meningocele (19.5%), 1 caso de mielocelo (1.3%), y 42 casos de mielomeningocele (54.5%), predominando evidentemente estos últimos casos. (Cuadro 7).

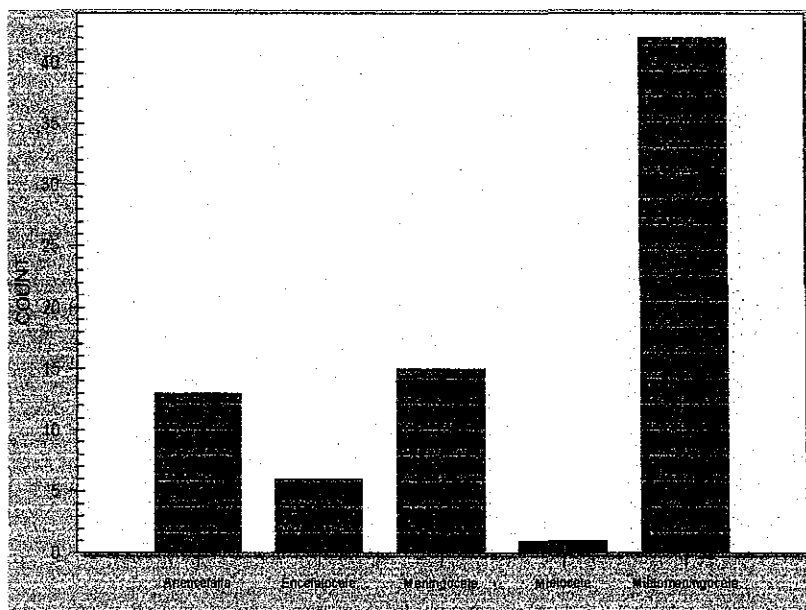
Cuadro No. 7

Tipo de malformación DTN, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Frecuencia	Porcentaje
Anencefalia	13	16,9%
Encefalocele	6	7,8%
Meningocele	15	19,5%
Mielocelo	1	1,3%
Mielomeningocele	42	54,5%
Total	77	100,0%

Fuente: Encuesta directa

Tipo de malformación



Fuente: Encuesta directa

De acuerdo a la localización de los DCTN se reportan 2 meningoceles (2.6%) y 1 mielomeningocele (1.3%) en la región cervical; 6 meningoceles (7.8%), 1 mieloccele (1.3%) y 8 mielomeningoceles (10.4%) en región dorsal. Además de 13 casos de anencefalia (16.9%), 6 encefalocelos (7.8%), 1 meningocele (1.3%) y 11 mielomeningoceles (14.3%) en región craneal. Así como 6 meningoceles (7.8%), y 22 mielomeningoceles (28.6%) en región lumbar. (Cuadro 8).

Cuadro No. 8

Localización y tipo de las malformaciones, ZMG, 2003-2005.

Localización	Tipo de malformación					Total
	Anencefalia	Encefalocele	Meningocele	Mieloccele	Mielomeningocele	
Cervical			2 (2.6%)		1 (1.3%)	3
Dorsal			6 (7.8%)	1 (1.3%)	8 (10.4%)	15
Encéfalo	13 (16.9%)	6 (7.8%)	1 (1.3%)		11 (14.3%)	31
Lumbar			6 (7.8%)		22 (28.6%)	28
Total	13 (16.9%)	6 (7.8%)	15 (19.5%)	1 (1.3%)	42 (54.5%)	77 (100%)

Fuente: Encuesta directa

En cuanto al estado nutricional de los recién nacidos se encontró a 15 (19.5%) de ellos desnutridos, 25 (32.5%) con peso bajo para su edad gestacional, 24 de los recién nacidos (31.2%) con peso adecuado para su edad gestacional, y 13 de los recién nacidos (16.9%) con peso alto para su edad gestacional. (Cuadro 9)

Cuadro No. 9

Peso de los Recién nacidos, ZMG, 2003-2005.

Peso de los recién nacidos	Frecuencia	Porcentaje
Desnutrido	15	19,5
Peso Bajo	25	32,5
Peso Adecuado	24	31,2
Peso Alto	13	16,9
Total	77	100,0

Fuente: Encuesta directa

Se encontró a 1 (1.3%) recién nacido con microcefalia, a 61 (79.2%) de los recién nacidos con perímetro cefálico dentro de los parámetros normales, y a 1 recién nacido (1.3%) con macrocefalia, en los 13 casos de anencefalia no se reporta este dato. (Cuadro 10)

Cuadro No. 10

Perímetro Cefálico, ZMG, 2003-2005.

	Frecuencia	Porcentaje
Microcefalia	1	1,3
Normal	61	79,2
Macrocefalia	1	1,3
Anencefalia	13	16,9
Sin dato	1	1,3
Total	77	100

Fuente: Encuesta directa

Se identificó a 1 (1.3%) recién nacido con talla baja para su edad gestacional, a 3 recién nacidos (3.9%) con talla adecuada para su edad gestacional, y a 72 (93.5%) de ellos con talla alta para su edad gestacional, 1 niño sin este dato. (Cuadro 11)

Cuadro No. 11

Talla de los Recién nacidos, ZMG, 2003-2005.

Talla	Frecuencia	Porcentaje
Baja	1	1,3
Adecuada	3	3,9
Alta	72	93,5
Sin dato	1	1,3
Total	77	100,0

Fuente: Encuesta directa

## VIII. 2 Características de los padres

Se encontró 1 madre (1.3%) de edad menor a 15 años y con un RN con meningocele. 10 madres (13%) de edad entre 16 a 20 años con 2 RN anencefálicos, 1 con encefalocele, 4 meningocelos, 1 mielocelo y 2 mielomeningocelos.

11 madres (14.3%) entre 21 a 25 años de edad con 3 RN anencefálicos, 1 encefalocele, 2 meningocelos y 5 mielomeningocelos.

22 madres (28.6%) entre 26 y 30 años de edad con 1 RN anencefálico, 1 encefalocele, 2 meningocelos, y 18 mielomeningocelos.

21 madres (27.3%) entre 31 a 35 años de edad con 3 RN anencefálicos, 1 encefalocele, 3 meningocelos, y 14 mielomeningocelos.

11 madres (14.3%) entre 36 a 40 años de edad con 4 RN anencefálico, 2 encefaloceles, 3 meningocelos y 2 mielomeningocelos.

Solo 1 madre (1.3%) de mas de 45 años con 1 RN con mielomeningocelo.  
(Cuadro 12)

Cuadro No. 12

Edad de la madre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Edad de la madre							TOTAL
	<15 años	16-20 años	21-25 años	26-30 años	31-35 años	36-40 años	+ 45 años	
Anencefalia	0	2(2.6%)	3(3.9%)	1(1.3%)	3(3.9%)	4(5.2%)	0	13
Encefalocele	0	1(1.3%)	1(1.3%)	1(1.3%)	1(1.3%)	2(2.6%)	0	6
Meningocele	1(1.3%)	4(5.2%)	2(2.6%)	2(2.6)	3(3.9%)	3(3.9%)	0	15
Mielocelo	0	1(1.3%)	0	0	0	0	0	1
Mielo meningocele	0	2(2.6%)	5(6.5%)	18(23.4%)	14(18.2%)	2(2.6%)	1(1.3%)	42
TOTAL	1(1.3%)	10(13%)	11(14.3%)	22(28.6%)	21(27.3%)	11(14.3%)	1(1.3%)	77(100%)

Fuente: Encuesta directa



Se reportan 3 (3.9%) madres sin escolaridad, 2 de ellas tuvieron niños anencefálicos y una madre tuvo un niño con mielomeningocele. 42 madres (54.5%) refirieron estudios de educación primaria, 9 de ellas tuvieron niños anencefálicos, 5 madres tuvieron niños con encefalocele, 8 con meningocele, y 20 con mielomeningocele.

26 (33.8%) madres refirieron educación secundaria, 2 tuvieron niños anencefálicos, 1 madre tuvo 1 niño con encefalocele, 7 con meningocele, 1 madre tuvo 1 niño con mielocole, y 15 madres tuvieron niños con mielomeningocele.

6 madres (7.8%) refirieron escolaridad nivel preparatoria o carrera técnica y las 6 tuvieron hijos con mielomeningocele. (Cuadro 13)

Cuadro No. 13

Escolaridad de la madre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Escolaridad de la madre				TOTAL
	Sin escolaridad	Primaria	Secundaria	Preparatoria Carrera técnica	
Anencefalia	2(2.6%)	9 (11.7%)	2(2.6%)	0	13 (16.9%)
Encefalocele	0	5 (6.5%)	1(1.3%)	0	6 (7.8%)
Meningocele	0	8 (10.4%)	7 (9.1%)	0	15 (19.5%)
Mielocole	0	0	1(1.3%)	0	1 (1.3%)
Mielomeningocele	1(1.3%)	20 (26%)	15 (19.5%)	6 (7.8%)	42 (54.6%)
<b>TOTAL</b>	<b>3 (3.9%)</b>	<b>42 (54.6%)</b>	<b>26 (33.8%)</b>	<b>6 (7.8%)</b>	<b>77 (100%)</b>

Fuente: Encuesta directa

Se reportan 9 padres (11.7%) entre 15 y 20 años, 1 de ellos tuvo un recién nacido con encefalocele, 3 con meningocele, 1 con mieloccele y 4 con mielomeningocele; 24 padres (31.2 %) entre 21 y 25 años, 4 tuvieron recién nacidos con anencefalia, 2 con encefalocele, 4 con meningocele, y 14 con mielomeningocele. 17 padres (22.1%) entre 26 y 30 años, de ellos 1 tuvo 1 recién nacido con anencefalia, 2 con encefalocele, 5 con meningocele y 9 con mielomeningocele. 14 padres (18.2%) entre 31 y 35 años, de ellos 6 tuvieron niños con anencefalia, 1 con meningocele y 7 con mielomeningocele; 8 padres (10.4%) entre los 36 y 40 años tuvieron 2 niños con anencefalia, 2 con meningocele y 4 con mielomeningocele. Así como 5 padres (6.5%) de mas de 41 años de edad que tuvieron 1 niño con encefalocele y 4 con mielomeningocele. (Cuadro 14)

**Cuadro No.14**  
**Edad del padre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005**

Tipo de Malformación DTN	Edad del padre						TOTAL
	15-20 Años	21- 25 años	26-30 años	31-35 Años	36-40 Años	41 y mas años	
Anencefalia	0	4(5.2%)	1(1.3%)	6(7.8%)	2(2.6%)	0	13
Encefalocele	1(1.3%)	2(2.6%)	2(2.6%)	0	0	1(1.3%)	6
Meningocele	3(3.9%)	4(5.2%)	5(6.5%)	1(1.3%)	2(2.6%)	0	15
Mieloccele	1(1.3%)	0	0	0	0	0	1
Mielomeningocele	4(5.2%)	14(18.2%)	9(11.7%)	7(9.1%)	4(5.2%)	4(5.2%)	42
TOTAL	9(11.7%)	24(31.2%)	17(22.1%)	14(18.2%)	8(10.4%)	5(6.5%)	77(100%)

Fuente: Encuesta directa

Se reportan 8 padres sin escolaridad (10.4%), 2 tuvieron niños con encefalocele, 1 con meningocele y 5 con mielomeningocele.

33 padres refirieron escolaridad primaria (42.9%), 7 tuvieron niños con anencefalia, 1 con encefalocele, 7 con meningocele y 18 con mielomeningocele.

27 padres refirieron escolaridad secundaria (35.1%), de ellos 3 tuvieron niños con anencefalia, 3 con encefalocele, 6 con meningocele, 1 mieloccele y 14 mielomeningocele.

6 padres refirieron escolaridad preparatoria o carrera técnica (7.8%), de ellos 1 tuvo 1 niño con meningocele y 5 con mielomeningocele.

3 padres refirieron licenciatura (3.9%), y los 3 tuvieron hijos con anencefalia.

(Cuadro 15)

Cuadro No. 15

Escolaridad del padre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Escolaridad del padre					Total
	Sin escolaridad	Primaria	Secundaria	Prepa o Carrera técnica	Licenciatura	
Anencefalia	0	7(9.1%)	3(3.9%)	0	3(3.9%)	13
Encefalocele	2(2.6%)	1(1.3%)	3(3.9%)	0	0	6
Meningocele	1(1.3%)	7(9.1%)	6(7.8%)	1(1.3%)	0	15
Mieloccele	0	0	1(1.3%)	0	0	1
Mielomeningocele	5(6.5%)	18(23.4%)	14(18.2%)	5(6.5%)	0	42
TOTAL	8(10.4%)	33(42.9%)	27(35.1%)	6(7.8%)	3(3.9%)	77 (100%)

Fuente: Encuesta directa

No se reporta consanguinidad entre los padres (Cuadro 16).

Cuadro No. 16

Consanguinidad entre los padres, ZMG, 2003-2005.

Consanguinidad entre los padres	Frecuencia	Porcentaje
No	77	100,0%
Total	77	100,0%

Fuente: Encuesta directa

### VIII. 3 Características ambientales

Se identificaron 2 (2.6%) madres que consumieron cigarrillos durante el primer trimestre del embarazo, una de ellas tuvo un recién nacido con encefalocele y la otra un niño con meningocele. (Cuadro17)

Cuadro No. 17

Tabaquismo durante el primer trimestre del embarazo y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Tabaquismo		TOTAL
	Si	No	
Anencefalia	0 0,0	13 17,6	13 17,6
Encefalocele	1 1,3	5 6,5	6 7,8
Meningocele	1 1,3	14 18,2	15 19,5
Mielocele	0 0,0	1 1,3	1 1,3
Mielomeningocele	0 0,0	42 54,6	42 54,6
TOTAL	2 2,6	75 97,5	77 100,0

Fuente: Encuesta directa

No se refirió la ingesta de drogas en 77 de las madres (100%). (Cuadro 18)

Cuadro No. 18

Ingesta de drogas en el primer trimestre del embarazo y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Ingesta de drogas		TOTAL
	Si	No	
Anencefalia	0	13 17,1	13 17,1
Encefalocele	0	6 7,9	6 7,9
Meningocele	0	15 19,7	15 19,7
Mielocele	0	1 1,3	1 1,3
Mielomeningocele	0	42 54,6	42 54,6
TOTAL	0	77 100,0	77 100,0

Fuente: Encuesta directa

No se refirió consumo de bebidas alcohólicas en 77 (100%) de las madres durante el primer trimestre del embarazo. (Cuadro 19)

Cuadro No. 19

Consumo de bebidas alcohólicas en el primer trimestre del embarazo y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Consumo bebidas alcohólicas		TOTAL
	Si	No	
Anencefalia	0	13 17,1	13 17,1
Encefalocele	0	6 7,9	6 7,9
Meningocele	0	15 19,7	15 19,7
Mielocele	0	1 1,3	1 1,3
Mielomeningocele	0	42 54,6	42 54,6
TOTAL	0	77 100,0	77 100,0

Fuente: Encuesta directa.

Se reportan 19 (24.7%) madres que refirieron haber padecido enfermedades agudas, de ellas 6 tuvieron recién nacidos con anencefalia, 4 tuvieron hijos con meningocele, 1 recién nacido con mielocelo y 8 madres tuvieron 8 niños con mielomeningocele. Las restantes 58 (75.3%) madres no padecieron enfermedades agudas durante el primer trimestre del embarazo. (Cuadro 20 y 21)

Cuadro No. 20

Enfermedades agudas en el primer trimestre del embarazo y Tipo de Malformación, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Enfermedad Aguda		TOTAL
	Si	No	
Anencefalia	6	7	13
	31,6	12,1	16,9
Encefalocele	0	6	6
	0,0	10,3	7,8
Meningocele	4	11	15
	21,1	19,0	19,5
Mielocelo	1	0	1
	5,3	0,0	1,3
Mielomeningocele	8	34	42
	42,1	58,6	54,5
TOTAL	19	58	77
%	100%	100%	100 %

Fuente: Encuesta directa

Cuadro No. 21

Tipo de enfermedad aguda y DCTN, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Amenaza de aborto	Amigdalitis	Cervicovaginitis	IVU	Gastroenteritis	Otitis media no supurativa	Parotiditis	Resfriado común	Rinofarinitis aguda	TOTAL
Anencefalia	0	0	0	1	1	1	1	0	2	6
Meningocele	0	0	0	3	0	0	0	1	0	4
Mielocelo	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Mielomeningocele	1	1	2	0	0	0	0	3	1	8
TOTAL	1	1	2	4	1	1	1	4	4	19

Fuente: Encuesta directa

Se identificaron 3 casos de enfermedades crónicas (100%), 1 caso de asma bronquial (33.3%), 1 caso de colecistitis crónica (33.3%), y un caso de fiebre reumática (33.3%), en cada uno de ellos la madre tuvo un recién nacido con mielomeningocele. (Cuadro 22)

Cuadro No. 22

Enfermedades crónicas y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Enfermedad crónica			TOTAL
	Asma bronquial	Colecistitis crónica	Fiebre reumática	
Mielomeningocele	1 100,0	1 100,0	1 100,0	3 100,0
TOTAL	1 100,0	1 100,0	1 100,0	3 100,0

Fuente: Encuesta directa

Se reportan 5 (6.5%) madres que tuvieron exposición a algún solvente, de ellas 1 madre (1.3%) tuvo un niño con anencefalia, y 4 (5.2%) de las madres tuvieron 4 niños con mielomeningocele. (Cuadro 23)

Cuadro No. 23

Exposición de la madre a solventes y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Exposición a algún solvente	Tipo de malformación					TOTAL
	Anencefalia	Encefalocele	Meningocele	Mielocele	Mielomeningocele	
Si	1(1.3%)	0	0	0	4(5.2%)	5(6.5%)
No	12(15.6%)	6(7.8%)	15(19.5%)	1(1.3%)	38(49.4%)	72(93.5)
TOTAL	13	6	15	1	42	77(100%)

Fuente: Encuesta directa

De las madres con niños con defectos de cierre del tubo neural 1 se expuso a thinner y líquido limpiador de calzado, otra a gasolina, una mas a thinner, y otra no refirió el nombre del solvente. (Cuadro 24)

Cuadro No. 24

Tipo de malformación y solventes ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Gasolina y petróleo	Lo ignora	Thiner	Thiner y líquido limpiador de calzado	TOTAL
Anencefalia	0 0,0	0 0,0	0 0,0	1 100,0	1 100,0
Mielomeningocele	2 50,0	1 25,0	1 25,0	0 0,0	4 100,0
<b>TOTAL</b>	<b>2</b> <b>50,0</b>	<b>1</b> <b>25,0</b>	<b>1</b> <b>25,0</b>	<b>1</b> <b>0,0</b>	<b>5</b> <b>100,0</b>

Fuente: Encuesta directa

Se refirió que 11 (14.3%) de los padres tuvo exposición a algún solvente, de ellos 4 (5.2%) padres tuvieron 4 niños con anencefalia, 1 padre (1.3%) tuvo 1 niño con encefalocele, 1 padre (1.3%) tuvo 1 niño con meningocele, y 4 padres (5.2%) tuvieron 4 niños con mielomeningocele. (Cuadro 25)

Cuadro No. 25

Exposición del padre a solventes y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Tipo de malformación DTN	Exposición a solventes		TOTAL
	Si	No	
Anencefalia	4 5,2	9 11,7	13 16,9
Encefalocele	1 1,3	5 6,5	6 7,8
Meningocele	1 1,3	14 18,2	15 19,5
Mielocele	1 1,3	0 0,0	1 1,3
Mielomeningocele	4 5,2	38 49,4	42 54,6
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>66</b>	<b>77</b> <b>100,0</b>

Fuente: Encuesta directa



13 (16.9%) de las madres refirieron laborar como amas de casa durante el primer trimestre del embarazo, y sus recién nacidos tuvieron anencefalia.

De las 6 madres (7.8%) con niños con encefalocele, 5 trabajaron como amas de casa y 1 como secretaria.

De las 15 madres (19.5%) con niños con meningocele, 14 laboraban como amas de casa y 1 como intendente del IMSS.

1 (1.3%) de las madres tuvo 1 niño con mielocole y laboraba como ama de casa.

42 (54.6%) de las madres tuvieron niños con mielomeningocele, de ellas 36 laboraban como amas de casa, 2 como empleadas, 2 como enfermeras, 1 en una fábrica de globos, y otra como maestra de secundaria. (Cuadro 26)

Cuadro No. 26

Ocupación actual de la madre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Ocupación actual de la madre	Tipo de malformación					Total
	Anencefalia	Encefalocele	Meningocele	Mielocole	Mielomeningocele	
AMA DE CASA	13 100 %	5 83,3%	14 93.3%	1 100%	36 85.7%	69 89.6%
EMPLEADA					2 4.8%	2 2.6%
ENFERMERA					2 4.8%	2 2.6%
FABRICA DE GLOBOS					1 2.4%	1 1.3%
INTENDENCIA IMSS			1 6.7%			1 1.3%
MAESTRA DE SECUNDARIA					1 2.4%	1 1.3%
SECRETARIA		1 16.7%				1 1.3%
	13 100%	6 100%	15 100%	1 100%	42 100%	77 100%

Fuente: Encuesta directa

26 (33.8%) de las mujeres son económicamente inactivas y 51 de las madres (66.2%) son económicamente inactivas. (Cuadro 27)

Cuadro No. 27

Ocupación anterior de la madre y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Ocupación	Tipo de malformación					Total
	Anencefalia	Encefalocele	Meningocele	Mielocele	Mielomeningocele	
Afanadora			1 1.3%		1 1.3%	2 1.3%
Ama de casa	2 2.6%	4 5.2%	6 7.8%	1 1.3%	10 13%	23 29.9%
Campesina	2 2.6%					2 2.6%
Carpintería					1 1.3%	1 1.3%
Cocinera					2 2.6%	2 2.6%
Comerciante		1 1.3%	3 3.9%		1 1.3%	5 6.5%
Desempleada					3 3.9%	3 3.9%
Empleada	3 3.9%	1 1.3%	2 2.6%		6 7.8%	12 15.6%
Empleada doméstica					3 3.9%	3 3.9%
Empleada en fábrica de calzado	1 1.3%					1 1.3%
Enfermera					1 1.3%	1 1.3%
Estudiante			1 1.3%		3 3.9%	4 5.2%
Intendencia Imss			1 1.3%			1 1.3%
Mesera	3 3.9%				3 3.9%	6 7.8%
Obrera	1 1.3%		1 1.3%		1 1.3%	3 3.9%
Obrera en taller de zapatos					2 2.6%	2 2.6%
Secretaria					3 3.9%	3 3.9%
Sirvienta	1 1.3%					1 1.3%
Tortillería					1 1.3%	1 1.3%
Vigilante de seguridad					1 1.3%	1 1.3%
	13	6	15	1	42	77 100%

Fuente: Encuesta directa

No se encontraron diferencias significativas entre las características de los padres y el tipo de malformación a excepción de la edad de la madre, con un valor significativo de .048 (Cuadro 28)

Cuadro No. 28

Características de los padres y tipo de malformación, ZMG, 2003-2005.

Característica	X <sup>2</sup>	P
Ocupación anterior de la madre	3.038	.551
Ocupación actual de la madre	2.785	.594
Ocupación anterior del padre	4.413	.356
Ocupación actual del padre	4.428	.351
Tabaquismo	7.055	.133
Analgésicos	.819	.936
Enfermedad aguda	8.992	.061
Fiebre	1.479	.830
Solvente (madre)	2.249	.669
Edad de la madre	9.572	.048 *
Edad del padre	6.963	.073

Fuente: Encuesta directa

Las características con valor significativo fueron: (Cuadro 29)

Tabaquismo .025

Enfermedad aguda de la madre .049

Edad del padre .031

Cuadro No. 29

Características con valor significativo, ZMG, 2003-2005.

Característica	Tipo de malformación									
	Mielocele		Mielomenin-gocele		Anencefalia		Encefaloce- Le		Meningocele	
	x <sup>2</sup>	P	x <sup>2</sup>	p	x <sup>2</sup>	p	x <sup>2</sup>	P	x <sup>2</sup>	P
Ocupación anterior de la madre	.225	0.635	.143	.706	1.66	.197	1.446	.229	.041	.839
Ocupación actual de la madre	.1.117	.332	1.507	.220	1.813	.178	.275	.600	.267	.839
Ocupación anterior del padre	.936	.333	.009	.926	1.155	.283	2.565	.109	.214	.644
Ocupación actual del padre	.820	.665	.386	.534	1.795	.181	1.267	.260	.983	.331
Tabaquismo	-	-	2.406	.121	.424	.515	5.00	.025*	1.188	.276
Analgésicos	-	-	.379	.538	.002	.663	.567	.451	.045	.831
Enfermedad aguda	-	-	1.574	.210	3.882	.049*	2.132	.144	.048	.842
Fiebre	-	-	.203	.652	.580	.446	.268	.605	.768	.381
Solvente (madre)	-	-	1.462	.227	.030	.859	.459	.498	1.316	.251
Edad de la madre	-	-	.100	.752	.134	.715	.766	.381	.258	.612
Edad del padre	-	-	2.571	.109	.453	.501	4.6	.031*	1.4	.234

Fuente: Encuesta directa

## Capítulo IX

### 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 nicotiana tabacum son 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 serlo 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 mas 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 materna. (151)

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 desprende 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-Alfaro <sup>(4)</sup> 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 las 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 DCTN. <sup>(17)</sup>

La edad gestacional, peso, talla y perímetro cefálico 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.

(4,6)

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 requirieron 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 comparo embarazos gemelares con embarazos únicos, encontrando que los primeros tienen 50 % más probabilidades de presentar malformaciones congénitas externas que los embarazos simples (46).

De los defectos de tubo neural estudiados, el más frecuente fue el 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 incrementen <sup>(16)</sup>, 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 26-30 años con 22 casos, seguido por el grupo 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 correlaciono 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 26-30 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 relacionar la misma con el estrato socioeconómico más bajo como refieren Slattery y Janeric.

No se presentó consanguinidad entre los padres y presencia de defectos de cierre del tubo neural lo 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 colaboradores en su estudio realizado en hospitales que brindan atención a la población abierta en 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 W <sup>(21)</sup>, 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 enfermedad 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 y col. (75), 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 derivas 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 alcanzada 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 embarazo

(57).

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.

## Capítulo X

### 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 encefalocele, 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-Alfaro (4), 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 rinosfarinitis 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 las medidas preventivas y en el diagnóstico precoz, el nivel neurológico de la lesión determina las deformidades y su grado de lesión.

## **Capítulo XI**

### **Recomendaciones**

- 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.
- También es urgente la incorporación de las consideraciones 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.

## Capítulo XII

### Bibliografía

- 1.- 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.
- 2.- Adams, Víctor, Romper, 6° Edición. Principles of Neurology, páginas 1002-1013 2004.
- 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.UU., Servicios de Salud Pública.
- 4.-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 Hum 1994; 8: 91-100.
5. - 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):107-12.
- 6.- Pérez Molina JJ. Defectos del tubo neural, prevalencia y factores de riesgo. Ginecología y Obstetricia de México. 2002; 70: 443.
- 7.- Expósito Tirado J. A., Cruz Reina C., Del Pino Algarrada R. Estudio Descriptivo de 128 casos de espina bífida paralítica. Rehabilitación (Madrid) 2002; 36 (4): 208-214.
8. - Carter CO. Spina bifida and anencephaly. A problem in genetic-environmental interaction. J Biosoc Sci 1969 Jan; 1(1): 71-83.
- 9.- Cotran, Kumar, Robbins, 4° Edición. Patología estructural y funcional, páginas: 1513-1517.
10. -De Franchis R. Shrewsbury C. The C677T mutation of the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene is a moderate risk factor for spina bifida in Italy. J Med Genet. 1998 Dec; 35(12):1009-13.
- 11.-Ehara H. Ohno K. Epidemiology of spina bifida in Tottori Prefecture, Japan, 1976-1995. Pediatr Neurol 1998 Sep; 19(3):199-203.
12. -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.
13. - Finnell RH, Gould A. Pathobiology and genetics of neural tube defects. Epilepsia 2003; 44 suppl 3:14-23.



14. - Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 suppl 3:4-13.
15. - Gushchina LA, Aleksandrovich EI. Important of heredity and the action of environmental factors in the genesis of cerebrospinal hernia and anencephaly. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1976 Dec; ( 12); 51-3 Russian.
16. - 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.
17. - H. Rouvière, A. Delmas. 9º Edición 1996. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo III, páginas 601-748.
18. - Janerich DT. Female excess in anencephaly and spina bifida: possible gestational influences. *Am J Epidemiol*. 1975 Jan; 101(1):70-6.
19. - J. Jesús Guízar- Vázquez. 1º Edición 1992 Genética clínica, páginas 208-230,370-375.
20. - John M. Kissane. 8º Edición. Anderson's Pathology páginas 1874-1876.
21. - Kabre A, Badiane SB, Sakho Y. 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.
22. - Moore-Persaud, 5º Edición. Embriología clínica 1993, páginas 413-453.
23. -Robert H. Wilkins, Setti S. Rengachary. 2o Edición, volumen III 1996 páginas 3411-3417,3453-3463.
- 24.- 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.
25. - Shibuya K, Murray CJL. Congenital anomalies. In: Murray CJL, Lopez AD, eds. Health dimensions of sex and reproduction: the global burden of sexually transmitted diseases, HIV, maternal conditions, perinatal disorders, and congenital anomalies. Vol. 3 Boston: Harvard University Press, 1998: 455-512.
26. - MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 199; 338:131-7.
27. - 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.
- 28.-Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Preventing neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341:1485-90.

29. - Food and Drug Administration. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Fed Regist* 1996;61 (44):8781-97.
30. - Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998:8-1.
31. - Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41 (RR-14):1-7.
32. - Juriloff DM, Harris MJ. Animal models of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998;4:254-63.
33. - Copp AJ. Prevention of neural tube defects: vitamins, enzymes and genes. *Curr Opin Neurol* 1998;11:97-102.
34. - Wald NJ, Kennard A. Prenatal screening for neural tube defects and Down syndrome. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. 3rd ed. Vol. 1. New York: Churchill Livingstone, 1997:545-62.
35. - Hunter AGW. Brain and spinal cord. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, eds. *Human malformations and related anomalies*. Vol. 2. Oxford monographs on medical genetics no. 27. New York: Oxford University Press, 1993:109-37.
36. - Moore CA, Li S, Li Z, et al. Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet* 1997;73:113-8.
37. - Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA* 1988;259:558-62.
38. - Holmes LB, Driscoll SG, Atkins L. Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N Engl J Med* 1976;294:365-9.
39. - Sadler TW. Mechanisms of neural tube closure and defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998;4:247-53.
40. - Campbell LR, Sohal GS. The pattern of neural tube defects created by secondary reopening of the neural tube. *J Child Neurol* 1990;5:336-40.
41. - Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, et al. Evidence for multisite closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993;47:723-43.
42. - Sakai Y. Neurulation in the mouse: manner and timing of neural tube closure. *Anat Rec* 1989;223:194-203.
43. - Copp AJ. The neural tube. In: Thorogood P, ed. *Embryos, genes and birth defects*. Chichester, England: John Wiley, 1997:133-52.

44. - Bell JE, Gosden CM. Central nervous system abnormalities contrasting patterns in early and late pregnancy. *Clin Genet* 1978;13:387-96.
45. - Little J, Elwood JM. Fetal loss. In: Elwood JM, Little J, Elwood JH. eds. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Vol. 20 of monograph in epidemiology of biostatistics. Oxford, England: Oxford University Press, 1992:324-34.
46. - 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.
47. - den Ouden AL, Hirasig RA, Buitendijk SE, de Jong-van den Berg LTW, de Walle HEK, Cornel MC. Prevalentie, klinisch beeld en prognose van neuralebuisdefecten in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2092-5.
48. - Shurtleff DB, Luthy DA, Benedetti TJ, Mack LA. Meningomyelocele: management in utero and post natum. *Ciba Found Symp* 1994;181:270-86.
499. - Hunt GM. The median survival time in open spina bifida. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:568.
50. - Date I, Yagyu Y, Asari S, Ohmoro T. Long-term outcome in surgically treated spina bifida cystica. *Surg Neurol* 1993;40:471-5.
51. - Zurmonhle UM, Homann T, Schroeter H, Hommel G, Ermert JA. Psychosocial adjustment of children with spina bifida. *J Child Neurol* 1998;13:64-70.
52. - An assesment of total costs and policy implications. In: Waitzman NJ, Scheffler RM, Romano PS. *The cost of birth defects: estimates of the value of prevention*. Lanham, Md: University press of America, 1996:145-77.
53. - Drewek MJ, Bruner JP, Whetsell WO, Tulipan N. Quantitative analysis of the toxicity of human amniotic fluid to cultured rat spinal cord. *Pediatr Neurosurg* 1997;27:190-3.
54. - Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Sellar MJ, Harrison MR, Adzick NS. The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg* 1997;32:448-52.
55. - Owen J. Prophylactic cesarean for prenatally diagnosed malformations. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:393-404.
56. - Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *AM J Obstet Gynecol* 1999;180:153-8.
57. - Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successfull fetal surgery for spina bifida. *Lancet* 1998;352:1675-6.

58. - Tulipan N, Bruner JP. Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases. *Pediatr Neurosurg* 1998;28:177-80.
59. - Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med* 1995;1:342-7.
60. - Tulipan N, Bruner JP. Fetal surgery for spina bifida. *Lancet* 1999;353: 406.
61. - McDonald CM. Rehabilitation of children with spinal dysraphism. *Neurosurg Clin North Am* 1995;6:393-412.
62. - Kinsman SL, Doehring MC. The cost of preventable conditions in adults with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg* 1996;6:Suppl 1:17-20.
63. - Szepefalusi Z, Seidl R, Bernert G, Dietrich W, Spitzauer S, Urbanek R. Latex sensitization in spina bifida appears disease-associated. *J Pediatr* 1999;134:344-8.
64. - Cremer R, Kleine-Diepenbruck U, Hoppe A, Blaker F. Latex allergy in spina bifida patients — prevention by primary prophylaxis. *Allergy* 1998; 53:709-11.
65. - Rotenstein D, Breen TJ. Growth hormone treatment of children with myelomeningocele. *J Pediatr* 1996;128:S28-S31.
66. - Little J, Elwood JM. Geographical variation. 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, 1992:96-145.
67. - International Centre for Birth Defects, EUROCAT. *World atlas of birth defects.* Geneva: World Health Organization, 1998:20-31.
68. - International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Annual report 1998: with data for 1996.* Rome: International Centre for Birth Defects, 1998:100-1.
69. - Little J, Elwood JM. Seasonal variation. 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, 1992:195-246.
70. - Elwood JM, Little J. Secular trends. 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, 1992:168-94.
71. - Little J, Elwood JM. Ethnic origin and migration. 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, 1992:146-67.

72. - Lary JM, Edmonds LD. Prevalence of spina bifida at birth — United States, 1983–1990: a comparison of two surveillance systems. *MMWR CDC Surveill Summ* 1996;45(SS-2):15-26.
73. - Little J, Elwood JH. 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.
74. - Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998;88:1674-80.
75. - Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a populationbased case-control study. *Pediatrics* 1990;85:1-9.
76. - Elwood JM, Little J, Elwood H. Maternal illness and drug use in pregnancy. 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, 1992:414-55.
77. - Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP Jr. Teratogen update: valproic acid. *Teratology* 1987;35:465-73.
78. - Edwards MJ, Shiota K, Smith MSR, Walsh DA. Hyperthermia and birth defects. *Reprod Toxicol* 1995;9:411-25.
79. - Graham JM Jr, Edwards MJ, Edwards MJ. Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in humans. *Teratology* 1998;58:209-21.
80. - Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996;275:1089-92.
81. - Watkins ML, Scanlon KS, Mulinare J, Khoury MJ. Is maternal obesity a risk factor for anencephaly and spina bifida? *Epidemiology* 1996;7:507-12.
82. - Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA* 1996;275:1093-6.
83. - Waller DK, Mills JL, Simpson JL, et al. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynecol* 1994;170: 541-8.
84. - Sever LE. Looking for causes of neural tube defects: where does the environment fit in? *Environ Health Perspect* 1995;103:Suppl 6:165-71.
85. - Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976;51:944-50.

86. - 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.
87. - Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260:3141-5.
88. - Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in western Australia. *Med J Aust* 1989;150:613-9.
89. - 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.
90. - Milunsky A, Jick H, Jick SS, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989;262:2847-52.
91. - Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993;269:1257-61.
92. - Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology* 1995;6:219-26.
93. - Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *BMJ* 1981;282:1509-11.
94. - Rosenblatt DS. Inherited disorders of folate transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1995:3111-28.
95. - Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, et al. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? *Metabolism* 1994; 43:1475-80.
96. - Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995;345:149-51.
97. - 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/hugenet/reviews.htm>.) (See NAPS document no. 05532 for 24 pages, c/o Microfiche Publications, 248 Hempstead Tpk., West Hempstead, NY 11552.)
98. - Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost* 1997;78:523-6.

99. - Ramsbottom D, Scott JM, Molloy A, et al. Are common mutations of cystathionine beta-synthase involved in the aetiology of neural tube defects? *Clin Genet* 1997;51:39-42.
100. - Botto LD, Mastroiacovo P. Exploring gene-gene interactions in the etiology of neural tube defects. *Clin Genet* 1998;53:456-9.
101. - Morrison K, Papapetrou C, Hol FA, et al. Susceptibility to spina bifida: an association study of five candidate genes. *Ann Hum Genet* 1998;62: 379-96.
102. - Trembath D, Sherbondy AL, Vandyke DC, et al. Analysis of select folate pathway genes, PAX3, and human T in a Midwestern neural tube defect population. *Teratology* 1999;59:331-41.
103. - van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-51.
104. - Christensen B, Yang H, Gravel RA, Rozen R. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab* 1999;67:317-23.
105. - Christensen B, Arbour L, Tran P, et al. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet* 1999; 84:151-7.
106. - Shaw GM, Rozen R, Finnell RH, Wasserman CR, Lammer EJ. Maternal vitamin use, genetic variation of infant methylenetetrahydrofolate reductase, and risk for spina bifida. *Am J Epidemiol* 1998; 148:30-7.
107. - Botto LD, Mulinare J. Re: "maternal vitamin use, genetic variation of infant methylenetetrahydrofolate reductase, and risk for spina bifida." *Am J Epidemiol* 1999; 150:323-4.
108. - Forrest JD. Epidemiology of unintended pregnancy and contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1485-9.
109. - Cornel MC, Erickson JD. Comparison of national policies on periconceptional use of folic acid to prevent spina bifida and anencephaly (SBA). *Teratology* 1997; 55:134-7.
110. - Oakley GP Jr. Let's increase folic acid fortification and include vitamin B-12. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1889-90.
111. - Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998:8-11.

112. - Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340:1449-54.
113. - Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M, Umekubo MA. Trends in serum folate after food fortification. *Lancet* 1999; 354:915-6.
114. - Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996; 347:657-9.
115. - Bekkers RL, Eskes TK. Periconceptional folic acid intake in Nijmegen, Netherlands. *Lancet* 1999; 353:292.
116. - de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, Cornel MC. Periconceptional folic acid intake in the northern Netherlands. *Lancet* 1999; 353:1187.
117. - Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age — United States, 1995 and 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:325-7.
118. - Liptak GS. Controversies in the treatment of neural tube defects with neurological deterioration. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998; 4:296-301.
119. - Shaw GM, Velie EM, Schaffer DM. Is dietary intake of methionine associated with a reduction in risk for neural tube defect-affected pregnancies? *Teratology* 1997; 56:295-9.
120. - Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *QJM* 1993; 86:703-8.
121. - 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.
122. - Wald NJ, Law M, Jordan R. Folic acid food fortification to prevent neural tube defects. *Lancet* 1998; 351:834.
123. - Hall J, Solehdin F. Folic acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur J Pediatr* 1998; 157:445-50.
124. -R J Berry, R Kihlberg and O Devine Impact of misclassification of in vitro fertilisation in studies of folic acid and twinning: modelling using population based Swedish vital records originally published online 18 Feb 2005; *BMJ* 2005;330;815-; doi:10.1136/bmj.38369.437789.82
125. - *Christine J Lewis, Nancy T Crane, Dennis B Wilson, and Elizabeth A Yetley.* Estimated folate intakes: data updated to reflect food fortification, increased bioavailability, and dietary supplement use. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:198-207.



126. - Helene Irvine, Harry Burns, Dick Heller, Roger A Fisker, Patricia A Boyd and Paul F Chamberlain Risk of adverse birth outcomes near landfill sites *BMJ* 2001; 323; 1365- doi:10.1136/bmj.323.7325.1365
127. - Vidia 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).
128. - Barbara Franke · Riko Klootwijk · Johan W. M. Hekking · Roelie T. de Boer · Hans J. ten Donkelaar · Edwin C. M. Mariman · Henny W. M. van Straaten Analysis of the embryonic phenotype of Bent tail, a mouse model for X-linked neural tube defects *Anat Embryol* (2003) 207:255–262
129. -David G. McLone The etiology of neural tube defects: the role of folic acid *Childs Nerv Syst* (2003) 19:537.539
130. - Erika Medveczky · Erzsébet Puh · Andrew E. Czeizel An evaluation of maternal illnesses in the origin of neural-tube defects *Arch Gynecol Obstet* (2004) 270:244–251.
131. - T. I. Chang<sup>1</sup>, M. Horai<sup>1</sup>, S. K. Jain<sup>2</sup>, F. Wang<sup>1</sup>, R. Patell<sup>1</sup>, M. R. Loeken Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: Insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects *Diabetologia* (2003) 46:538.545
132. - Nicholas D.E. Greene · Louisa P.E. Dunlevy Andrew J. Copp Homocysteine is embryotoxic but does not cause neural tube defects in mouse embryos *Anat Embryol* (2003) 206:185.191
133. - Kristen L. Deak · Abee L. Boyles · Heather C. Etchevers Elizabeth C. Melvin · Deborah G. Siegel Felicia L. Graham · Susan H. Slifer · David S. Enterline NTD Collaborative Group SNPs in the neural cell adhesion molecule 1 gene ( NCAM1) may be associated with human neural tube defects *Hum Genet* (2005) 117: 133–142
134. - Jiakang Yu · Salome Gonzalez · Leopoldo Martinez Juan A. Diez-Pardo · Juan A. Tovar Effects of retinoic acid on the neural crest-controlled organs of fetal rats *Pediatr Surg Int* (2003) 19: 355–358
135. - Tadao Kawamura, Takato Morioka, Shunji Nishio, Futoshi Mihara, Masashi Fukui. Cerebral abnormalities in lumbosacral neural tube closure defect: MR imaging evaluation *Child's Nerv Syst* (2001) 17:405–410
136. - H.E.K. de Walle, J. Reefhuis & M.C. Cornel. Folic acid prevents more than neural tube defects: A registry-based study in the northern Netherlands *European Journal of Epidemiology* 18: 279–280, 2003.
137. - Suzan L. Carmichael, Gary M. Shaw, Eric Neri, Donna M. Schaer & Steve Selvin. Social networks and risk of neural tube defects *European Journal of Epidemiology* 18: 129–133, 2003.

138. - Suzan L. Carmichael, PhD, Gary M. Shaw, DrPH, Eric Neri, Physical Activity and Risk of Neural Tube Defects *Maternal and Child Health Journal, Vol. 6, No. 3, September 2002*
139. - O.Tönz · Luzern Folsäureprophylaxe Nicht nur zur Verhütung von Neuralrohrdefekten Übersicht Monatsschr Kinderheilkd 1999 · 147:320–326
140. - Tomoko Nakatsu · Chigako Uwabe · Kohei Shiota Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects *Anat Embryol* (2000) 201:455–466
141. - Mehmet Sel\_uki, Seda Vatansever, Sevin\_ Inan, Muzaffer Sancı, Sevil Sayhan, Celal Bağdatoglu. Neural tissue continues its maturation at the site of neural tube closure defects: implications for prenatal intervention in human samples *Childs Nerv Syst* (2004) 20:313–320
142. - Francoise Muller. Prenatal biochemical screening for neural tube defects *Childs Nerv Syst* (2003) 19:433.435
143. - Anne Parle-McDermott Æ James L. Mills, Peadar N. Kirke Æ Valerie B. O'Leary Deborah A. Swanson Æ Faith Pangilinan, John M. Scott Æ Lawrence C. Brody Analysis of the MTHFR 1298A . C and 677C . T polymorphisms as risk factors for neural tube defects *J Hum Genet* (2003) 48:190–193
144. - Ofer Spiegelstein, Robert M. Cabrera, Daniel Bozinov, Bogdan Wlodarczyk, and Richard H. Finnell. Folate-Regulated Changes in Gene Expression in the Anterior Neural Tube of Folate Binding Protein-1 (Folbp1)-De.cient Murine Embryos *Neurochemical Research, Vol. 29, No. 6, June 2004*
145. - Ismail H. Tekk\_k Triple neural tube defect—cranium bifidum with rostral and caudal spina bifida live evidence of multi-site closure of the neural tube in humans *Childs Nerv Syst* (2005) 21:331–335
146. -Hiroto Saito · Shigehito Yamada · Chigako Uwabe · Makoto Ishibashi · Kohei Shiota. Development of the posterior neural tube in human embryos *Anat Embryol* (2004) 209:107–117
147. - D. M. Liao · Y. K. Ng · S. S. W. Tay · E. A. Ling · S. T. Dheen. Altered gene expression with abnormal patterning of the telencephalon in embryos of diabetic Albino Swiss mice. *Diabetologia* (2004) 47:523–531
148. - SZEGED, HUNGARY The Incidence of Major Birth Defects Following In Vitro Fertilization *Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Vol. 20, No. 3, March 2003*
149. - Helen Dolk The role of the assessment of spatial variation and clustering in environmental surveillance of birth defects. *European Journal of Epidemiology* 15: 839±845, 1999.

150. - Mark Lucock . Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ* 2004;328;211-214

151. - T J B Dummer, H O Dickinson and L Parker. Adverse pregnancy outcomes around incinerators and crematoriums in Cumbria, north west England, 1956-93 *J. Epidemiol. Community Health* 2003;57;456-461

152. - H.W.M. van Straaten · Andrew J. Copp Curly tail: a 50-year history of the mouse spina bifida model. *Anat Embryol* (2001) 203:225-237

153. -Lesley Rushton and Paul Elliott. Evaluating evidence on environmental health risks. *British Medical Bulletin* 2003; 68: 113-128.

## Anexo 1

### Encuesta: Defectos del tubo neural y exposición ambiental

Nombre:	Expediente:	
Fecha de nacimiento:		
1.- Caso No:		
2.- Hospital: NHCG-1, HGR No. 45-2, HGR No. 46-3, ISSSTE-4.	( )	
3.-Sexo: Masculino-1, Femenino-2, I-3.	( )	
4.-Peso:	( )	
5.-Talla:	( )	
6.-Perímetro cefálico:	( )	
7.-Edad gestacional por Capurro simplificado	( )	
8.-FUM:		
9.-Vía de nacimiento: Vaginal-1, cesárea-2.	( )	
10.-Presentación: Cefálica-1, pélvica-2, otra-3	( )	
11.-Nacimiento: simple-1, gemelar-2, múltiple-3.	( )	
12.-Tipo de alta: vivo-1, muerto-2, traslado-3.	( )	
13.-Estancia hospitalaria en horas:	( )	
14.- <b>Malformado DCTN:</b> Anencefalia-1, mielomeningocele-2, meningocele-3, encefalocele-4, mielocelo-5	( )	
15.- <b>Localización:</b> Encéfalo-1, lumbar-2, dorsal-3, cervical-4.	( )	
16.- <b>Aspecto:</b> Íntegro-1, roto-2.	( )	
17.- <b>Tamaño</b> (centímetros):	( )	
18.- <b>Hidrocefalia:</b> Si-1, No-2.	( )	
19.- <b>Existe otra malformación:</b> Si-2, No-2.	( )	
20.-Edad de la madre:	( )	
21.-Escolaridad de la madre (en años, grado máximo de estudio)	( )	
22.-Ocupación actual de la madre:	( )	
23.-Ocupación anterior de la madre:	( )	
24.-Edad del padre:	( )	
25.-Escolaridad del padre:	( )	
26.-Ocupación actual del padre:	( )	
27.-Ocupación anterior del padre:	( )	
28.-Ingreso mensual familiar (pesos)	( )	
29.-Residencia de la familia: Calle:		
entre la calle	y la calle	
Colonia	sector	Municipio
Estado		
30.-Consanguinidad entre los padres: Si-1, No-2.	( )	
Tipo:		
31.-Otro malformado en la familia. Si-1, No-2	( )	
Tipo:		

**Exposición durante el embarazo:**

**Conocer fecha de concepción a partir de edad gestacional del RN y a partir de ella interrogar sobre los siguientes antecedentes, en el primer trimestre del embarazo:**

32.-Enfermedad aguda: ¿Ha tenido alguna o mas enfermedades de menos de un mes de duración? anotar nombre y días de duración.

Si-1, No-2. Nombre: ( )

1 mes	2 mes	3 mes
1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

33.- ¿Qué tratamiento recibió para estas enfermedades?

Tto:

1 mes	2 mes	3 mes
1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

34.-Enfermedad crónica: Enfermedades de dos o mas meses de duración, anotar nombre, días de duración y circule las semanas.

Si-1, No-2. Nombre: ( )

1 mes	2 mes	3 mes
1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

35.-¿Qué tratamiento recibió para estas enfermedades?

1 mes	2 mes	3 mes
1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

36.-Fiebre ¿Sintió fiebre en los primeros tres meses?

Si-1, No-2 ( )

Mes y semana

1 mes	2 mes	3 mes
1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

Días de duración: 1, 2, 3 mas de 3.

37.-Calosfrios: ¿Tuvo en los primeros tres meses?:

Si-1, No-2 ( )

Mes y semana

1 mes	2 mes	3 mes
1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

Días de duración: 1, 2, 3 mas de 3.

38.-¿Tuvo fiebre documentada con termómetro en los primeros tres meses?

Si-1, No-2 ( )

Máxima temperatura:

Mes y semana

1 mes	2 mes	3 mes
1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

Días de duración: 1, 2, 3 mas de 3.

39.-Causa de la fiebre: ¿Por qué tuvo fiebre en el primer trimestre?

Mes y semana

1 mes	2 mes	3 mes
1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

Días de duración: 1, 2, 3 mas de 3.

40.-Medicamentos para la fiebre: ¿tomó algún medicamento para la fiebre?

Si-1, No-2 ( )

Nombre:

Cantidad/día:	Duración:	
1 mes	2 mes	3 mes
1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

41.-Medicamentos para el dolor: ¿Tomó algún medicamento para el dolor?  
Si-1, No-2 ( ) Nombre:

	Cantidad/día:	Duración:		
Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes	
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	

42.-Acetaminofén: ¿Tomó acetaminofén en el primer trimestre del embarazo? Si-1, No-2. ( )

	Duración en días.		
Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

43.-AAS: ¿Tomó ASA durante el primer trimestre del embarazo?  
Si-1, No-2. ( )

	Duración en días.		
Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

44.-Dipirona: ¿Tomó dipirona en el primer trimestre del embarazo?  
Si-1, No-2. ( )

	Duración en días.		
Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

45.-Butilioscina: ¿Tomó butilioscina durante el primer trimestre del embarazo? Si-1, No-2. ( )

	Duración en días.		
Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

46.-Otro analgésico: ¿Tomó otro analgésico en el primer trimestre del embarazo? Si-1, No-2. ( )

	Cantidad/día:	Duración:		
Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes	
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	

47.-Otro tratamiento: ¿Tomó algún remedio para algún dolor sufrido en el primer trimestre del embarazo? Si-1, No-2. ( )

	Cantidad/día:	Duración:		
Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes	
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	

48.-Anticonceptivos: ¿Tomaba anticonceptivos antes de su embarazo?  
Si-1, No-2. ( )

¿Siguió tomando hasta?

Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

49.-Estrógenos: ¿Tomó algún medicamento con estrógenos?  
Si-1, No-2. ( )

Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

50.-Otros medicamentos: ¿Tomó algún otro medicamento distinto a los anteriores?  
Si-1, No-2. ( )

	Cantidad/día:	Duración:		
Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes	
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	

51.-Tabaquismo: ¿Fuma? Si-1, No-2. ( )

Cigarros/día:

Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

52.- Alcoholismo: ¿Toma usted alguna bebida alcohólica?

Si-1, No-2. ( )

Tipo Cantidad/día:

Duración/día:

Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

53.-Drogas ilícitas: ¿Usa alguna droga? Si-1, No-2. ( )

Nombre: Cantidad/día: Duración:

Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

54.-Solventes: ¿Se expuso a algún tipo de solvente?

Si-1, No-2. ( )

La exposición fue: preconcepción-1, Durante el embarazo-2, o En ambas-3  
( )

Nombre: Horas/día: Duración:

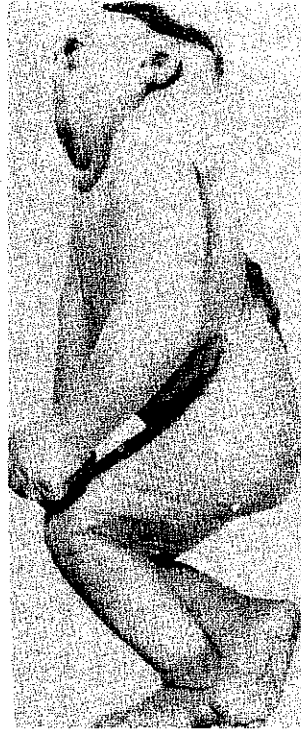
Mes y semana	1 mes	2 mes	3 mes
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

55.- Solventes: ¿ El padre se expuso a algún tipo de solvente previo a la concepción?

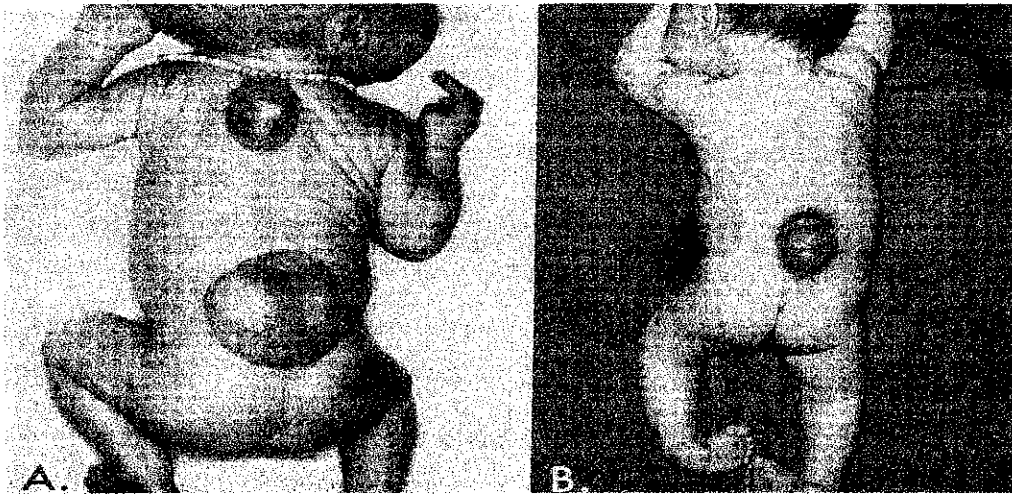
Si-1, No-2. ( )

Nombre: Horas/día: Duración en días:

**ÍNDICE DE FIGURAS Y FOTOGRAFÍAS**



**Fig. 13 Anencefalia**



**Fig. 14 Meningocele**

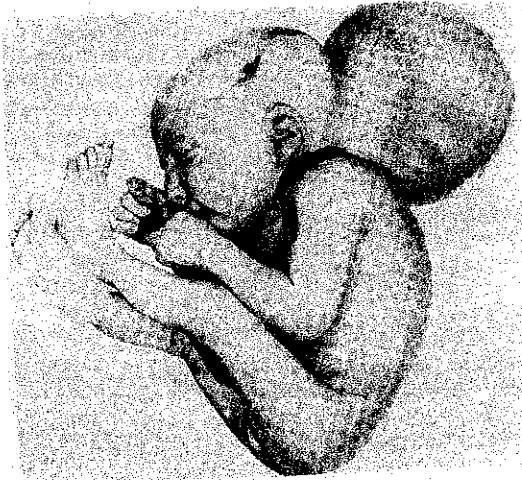




**Fig. 15**  
**Mielomeningocele**



**Fig. 16** Hidrocefalia



**Fig. 17 Encefalocele**

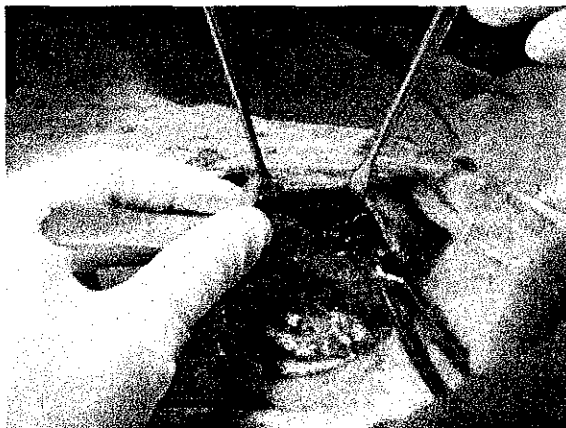
## IMÁGENES DE REPARACION QUIRÚRGICA DE MIELOMENINGOCELE



**Foto 1. Aspecto del Mielomeningocele**



**Foto 2. Disección de las meninges y médula**



**Foto 3. Disección de paredes abdominales**



**Foto 4. Mielomeningocele reparado**