



Repositorio Digital Institucional "José María Rosa"

Universidad Nacional de Lanús
Secretaría Académica
Dirección de Biblioteca y Servicios de Información Documental

Daniela Montanari

Estudio epidemiológico sobre defectos de cierre del tubo neural. Detección del polimorfismo C677T en pacientes con mielomeningocele, del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, sus madres y población general, entre los años 1999 y 2001

Tesis presentada para la obtención del título de Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud

Director de la tesis

Víctor Penchaszadeh

El presente documento integra el Repositorio Digital Institucional "José María Rosa" de la Biblioteca "Rodolfo Puiggrós" de la Universidad Nacional de Lanús (UNLa)

This document is part of the Institutional Digital Repository "José María Rosa" of the Library "Rodolfo Puiggrós" of the University National of Lanús (UNLa)

Cita sugerida

Montanari, Daniela. (2002). Estudio epidemiológico sobre defectos de cierre del tubo neural. Detección del polimorfismo C677T en pacientes con mielomeningocele, del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, sus madres y población general, entre los años 1999 y 2001 [en Línea]. Universidad Nacional de Lanús. Departamento de Salud Comunitaria

Disponible en: http://www.repositoriojmr.unla.edu.ar/descarga/Tesis/MaEGyPS/05702_Montanari.pdf

Condiciones de uso

www.repositoriojmr.unla.edu.ar/condicionesdeuso

www.unla.edu.ar
www.repositoriojmr.unla.edu.ar
repositoriojmr@unla.edu.ar





TESIS DE MAESTRIA

“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL. DETECCIÓN DEL POLIMORFISMO C677T EN PACIENTES CON MIELOMENINGOCELE, DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA "JUAN P. GARRAHAN", SUS MADRES Y POBLACIÓN GENERAL, ENTRE LOS AÑOS 1999 Y 2001

**MAESTRANDA
DANIELA MONTANARI**

**TUTOR
VICTOR PENCHASZADEH**

**MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA, GESTION Y POLITICAS DE SALUD.
COHORTE 1998 -2000**

**DEPARTAMENTO DE SALUD COMUNITARIA.
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LANUS.
BUENOS AIRES, ARGENTINA. MARZO, AÑO 2002.**

Resumen

Los defectos de cierre del tubo neural (DCTN) son anomalías congénitas de tipo multifactorial, originadas por interacción de numerosos factores ambientales y genéticos. La participación de aquéllos proporciona la posibilidad de actuar sobre los mismos en pos de la prevención primaria de este tipo de defectos.

En el caso de DCTN, el principal *factor ambiental* es el **ácido fólico**, vitamina hidrosoluble del complejo B, cuyas funciones biológicas más relevantes son la *síntesis de ácidos nucleicos* (ADN y ARN, depositarios de la información genética e imprescindibles para la proliferación y diferenciación celular) y la *transformación de homocisteína en metionina* (ruta de importancia clínica, ya que niveles elevados de homocisteína, coexistentes con disminución de ácido fólico, ocasionan lesión del endotelio vascular y trombosis en vasos arteriales y venosos, con aumento de riesgo para enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y obstrucción de vasos venosos superficiales y profundos). Por su lado, el principal *factor genético*, corresponde al gen codificante de la **enzima MTHFR** (metilendetrahidrofolato reductasa), siendo la función de esta última permitir que el folato alcance su forma activa, dadora de metilos (5 metiltetrahidrofolato), participante en la funciones arriba mencionadas. El gen en cuestión, situado en brazo corto de cromosoma 1 (Cr1p36.3), puede presentar diversos polimorfismos (modificaciones de su secuencia); el más frecuente y el estudiado por este trabajo es el *polimorfismo C677T* (sustitución de Citosina por Timina en posición 677 de la cadena polinucleotídica del ADN), que confiere a la enzima MTHFR la característica de termolabilidad, con disminución de su actividad reductasa específica. De esta manera y sobre todo si ambos alelos (par de genes que codifican la misma proteína) presentan el polimorfismo (homocigosidad para C677T) se reduce notablemente la actividad de MTHFR, disminuye el folato disponible para la proliferación celular (efecto determinante de malformaciones congénitas tempranas) y se elevan los niveles de homocisteína (efecto trombogénico y aumento de riesgo cardiovascular y cerebrovascular).

La posibilidad de realizar prevención reside en el hecho que con aumento de los niveles de ácido fólico, mediante ingesta de suplementos vitamínicos y optimización de la calidad de alimentación, se compensaría la disfunción enzimática, manteniéndose los niveles de folato activo y de homocisteína dentro de límites inocuos.

A partir de este conocimiento previo y con la intención de identificar factores de riesgo y de protección para DCTN, el presente trabajo investiga la presencia de factores ambientales y genéticos, en un grupo de niños con espina bífida (forma más frecuente de DCTN) y sus madres y en un grupo de niños y madres de la población general.

Se desarrolla un estudio de caso-control mediante búsqueda bibliográfica, para fundamentar y discutir la participación de cada variable; entrevistas a casos y controles, para valorar la influencia de factores ambientales y familiares y trabajo específico de laboratorio, para identificar el polimorfismo C677T. Con los datos obtenidos se realiza un trabajo descriptivo, al interior de cada grupo para cada variable y un trabajo analítico, comparando casos y controles entre sí. Los resultados permiten elaborar conclusiones que en líneas generales coinciden con lo descrito en la literatura y fundamentarían el desarrollo de acciones específicas de prevención primaria, vinculadas principalmente a la pertinencia de realizar suplementación con ácido fólico en mujeres en edad fértil. No obstante, dado que para algunas variables los resultados no fueron coincidentes y/o no alcanzaron significancia estadística, su validez debería ser corroborada por estudios posteriores.

Agradecimientos:

A la **Dra. Cristina Barreiro**, jefa del Servicio de Genética del Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan", por su colaboración con los aspectos clínicos, bibliográficos y administrativos del presente trabajo.

A la **Dra. Lilien Chertkoff**, jefa del Laboratorio de Biología Molecular del hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan", al **Dr. Pablo Gravina** y al **técnico laboratorista Mauro Aguzzi**, por su permanente colaboración y apoyo en los aspectos científico-técnicos del trabajo de laboratorio.

INDICE	
CAPITULO I- MARCO TEORICO	Páginas
A) Malformaciones Congénitas y Salud Pública	5-7
A. 1) Aspectos Generales	5-6
A. 2) Aspectos relacionados con DCTN*	6-7
B) Enfermedades Genéticas, Malformaciones Congénitas y DCTN*	8-17
B. 1) Aspectos Generales	8-10
B. 2) Embriología y Modelo de Cierre Multisitio	10-13
B. 3) Tipos de DCTN*	14-17
C) Epidemiología de los DCTN*	17-20
C. 1) Variaciones Geográficas y Etnicas	17-18
C. 2) Otros Aspectos Epidemiológicos	19-20
D) Diagnóstico, Tratamiento, Asesoramiento y Prevención de DCTN*	21-25
D. 1) Diagnóstico Prenatal	21-22
D. 2) Reparación Quirúrgica Intrauterina	22-23
D. 3) Asesoramiento Familiar	24-25
D. 4) Tratamiento Preventivo	25
CAPITULO II- DESCRIPCION del ESTUDIO	
A) Diseño del Estudio	26-30
A.1) Preocupaciones que dieron origen al trabajo	26
A.2) Hipótesis	26
A.3) Objetivos	27
A.4) Metodología	27-30
CAPITULO III- RESULTADO y CONCLUSIONES	
A) Discusión de los Resultados	31-106
A.1) Variables relacionadas con <i>antecedentes familiares, de salud y hereditarios</i>	32-51
A.2) Variables relacionadas con la <i>salud materna durante el embarazo</i> del propósito	52-79
A.3) Variables relacionadas con la <i>historia reproductiva</i>	80-86
A.4) Variables nutricionales	87-94
A.5) Variables relacionadas con <i>satisfacción de necesidades básicas</i>	95-96
A.6) Variables relacionadas con el <i>nacimiento y la evolución madurativa</i>	97-102
A.7) Variable relacionada con <i>características genéticas específicas</i>	102-106
B) Conclusiones y Prevención	107-113
B. 1) Conclusiones	107-108
B. 2) Acciones de Prevención Primaria, Secundaria y Terciaria	109
B. 2. 1) Aspectos Generales	109-111
B. 2. 2) Aspectos relacionados con Prevención de DCTN*	111-113
BIBLIOGRAFIA, GLOSARIO, INDICE DE ABREVIATURAS y ANEXOS	
A) Bibliografía Citada en el Texto	114-135
B) Otra Bibliografía Consultada	136
C) Glosario	137
D) Índice de Abreviaturas	138-139
E) Anexos	140-145
E. 1) Cuestionario General	140
E. 2) Medición de Ingesta de Acido Fólico	141
E. 3) Encuesta de Satisfacción de Necesidades Básicas	142
E. 4) Consentimiento Informado	143-145

*DCTN: Defectos de Cierre del Tubo Neural.

CAPITULO I-MARCO TEORICO

A) MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y SALUD PÚBLICA.

A.1) Aspectos Generales

El desarrollo económico y social y los progresos en el control de las enfermedades infecciosas y la desnutrición estarían determinando, a nivel mundial, aumento creciente de la importancia relativa de los defectos congénitos como causa de sufrimiento, enfermedad y muerte en las sociedades actuales (459) (460) (461) (462) (493).

El interés de la Salud Pública en las malformaciones congénitas, se relacionaría con la elevada morbimortalidad que originan; su incidencia, correspondiente al 2 a 3% del total de nacimientos; los tratamientos prolongados y costosos que requieren y la discapacidad física y/o retardo mental inherentes a las mismas (116).

En la mayoría de los países de Latinoamérica, los problemas congénitos no reciben suficiente atención por parte de los organismos oficiales. Esto se debe principalmente a que los problemas de salud de origen ambiental y socio-económico continúan siendo de notable prevalencia y determinan gran parte de la morbimortalidad. Por otra parte es escasa la información acerca de la frecuencia, características e impacto de los defectos congénitos sobre la salud poblacional y por lo tanto, los mismos aparecen como "problemas de escasa relevancia". A lo anterior se agrega el elevado costo de los métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento, lo que los hace poco aplicables a las "realidades" del sistema público de salud de nuestros países. No obstante, es importante destacar que muchos de los defectos congénitos, además de no ser "tan infrecuentes", son evitables mediante acciones concretas de prevención primaria.

Considerando que las enfermedades congénitas se relacionan principalmente con grupos altamente vulnerables, como niños, mujeres en edad fértil y discapacitados, resulta prioritario que los países en desarrollo realicen actividades de promoción y prevención de las mismas. Se hace necesario identificar los problemas ocasionados por este grupo de defectos sobre la salud colectiva y a partir de este posicionamiento, desarrollar acciones de prevención primaria dirigidas a la población general y adaptadas a las características de salud, culturales y socioeconómicas de cada país. Se destaca que, para lograr una cobertura adecuada y funcionar eficazmente como herramienta de prevención primaria, deberían incorporarse a la práctica cotidiana de la atención primaria de la salud (primer nivel de atención) (493).

La incidencia de este grupo de patologías en Latinoamérica no difiere de la hallada en otras regiones del mundo (85). Se estima que no menos del 5% de los nacidos vivos presenta alguna anomalía del desarrollo determinada total o parcialmente por factores genéticos. Si a esto se agregan los problemas genéticos entre mortinatos y los trastornos de manifestación más tardía, como la mayoría de la enfermedades crónicas degenerativas, se hace muy evidente el impacto que tienen los factores genéticos y las patologías relacionadas con los mismos sobre la salud de la población.

Las malformaciones congénitas constituyen una de las primeras diez causas de mortalidad infantil, explicando alrededor del 5 al 30% de la misma (464). En Argentina, datos de estadísticas vitales del Ministerio de Salud y Acción Social, indican que los defectos congénitos están entre la segunda y tercer causa de muerte en niños menores de 5 años (351).

Respecto de la morbilidad pediátrica atribuible a enfermedad genética y anomalías congénitas, se destaca que las mismas corresponden al 10 a 25% de las hospitalizaciones en establecimientos de atención terciaria de ciertos centros urbanos de Latinoamérica (28) (480). A lo anterior debe agregarse que muchas de las discapacidades físicas y cognitivas (retardo mental, hipoacusia, ceguera y problemas locomotores) son de origen genético o congénito y afectan a no menos del 11% de la población latinoamericana (463).

A.2) Aspectos relacionados con Defectos de Cierre del Tubo Neural

Los defectos de cierre del tubo neural (DCTN), constituyen un grupo relevante por su frecuencia y por la morbimortalidad que originan. Algunos autores consideran su frecuencia en segundo término, luego de las cardiopatías congénitas; otros los colocan en tercer lugar después de cardiopatías y anomalías de la vía urinaria. Independientemente de este "ordenamiento", lo cierto es que, en comparación con las anomalías mencionadas, el manejo inmediato y a largo plazo de un paciente con DCTN resulta más complejo desde muchos puntos de vista. Numerosas especialidades participan de su tratamiento (Neurocirugía, Neuro-ortopedia, Urología, Nefrología y Clínica Médica) y esto es difícil de lograr en la mayoría de los casos, porque se trata de pacientes residentes en áreas de escasa accesibilidad al sistema de salud, el cual suele estar poco diversificado y ser de complejidad insuficiente.

También en relación al sistema de salud y sus recursos, los DCTN representan un problema de importante magnitud, ya que sus requerimientos, en cuanto a recursos humanos y materiales, suelen ser numerosos y especializados. Se estima que este grupo de defectos es uno de los que genera mayor gasto, con un costo anual por paciente con espina bífida de 10.850 a 22.405 dólares (26).

El riesgo de muerte temprana en los niños con DCTN tipo mielomeningocele (MMC), varía notablemente alrededor del mundo y no depende únicamente de la severidad de la lesión, sino también y en gran medida de la disponibilidad, uso y aceptación del tratamiento médico y quirúrgico. Por ejemplo, el riesgo estimado de muerte en niños afectados por DCTN, en áreas rurales del norte de China es del 100% (423); mientras que en Holanda llega al 35% (159) y en E.U.A. al 10% (574).

Por otra parte, los pacientes con MMC pueden presentar discapacidad de grado variable y de tipo físico y/o cognitivo (153) y además muchos de ellos pueden tener dificultades para su adaptación psicosocial (53).

Determinar el pronóstico a largo plazo en estos pacientes, resulta difícil porque suelen existir complicaciones resultantes del mismo defecto y/o de su reparación (parálisis, hidrocefalia, malformación de Arnold Chiari tipo II, anomalías endócrinas, médula anclada y siringobulbia) y secuelas del daño neurológico primario (deformidad de miembros inferiores y columna vertebral, disfunción urinaria, disfunción intestinal, disfunción sexual y dificultades para el aprendizaje).

Las complicaciones a largo plazo son prevenibles y las más frecuentes corresponden a escaras, infecciones urinarias, litiasis e insuficiencia renal. Otra situación prevenible es la reacción alérgica que aproximadamente el 43% de ellos desarrolla frente al látex; situación muy peligrosa que debe ser evitada en la vida cotidiana, como así también en situaciones médico-quirúrgicas (114) (603).

En países donde se extreman las medidas de prevención secundaria, alrededor del 50 al 60% de los pacientes que reciben reparación quirúrgica temprana, sobrevive hasta la tercera década (273) (574).

Respecto de las medidas de prevención se destaca que la relación entre nutrición y DCTN proporciona un camino muy directo para realizar su prevención primaria. La misma puede lograrse mediante suplementación periconcepcional con ácido fólico y/o fortificación con el mismo, de alimentos de consumo masivo (503).

Más allá de recomendaciones puntuales y acciones de prevención específicas, es importante lograr que las mujeres que planean tener descendencia, modifiquen sus hábitos y estilo de vida. No se trata solamente de diversificar la dieta, sino también de evitar el consumo de sustancias "no seguras" (tabaco, alcohol y drogas); realizar planificación familiar y control gineco-obstétrico pregestacional y prenatal. Resulta de fundamental importancia la función del personal de salud y de asistencia social en la difusión de la información y seguimiento de las pautas recomendadas. Por ejemplo, sería de gran beneficio comenzar con niñas y adolescentes, que al mismo tiempo de recibir clases de educación sexual, anticoncepción, prevención de Sida y otras enfermedades venéreas, reciban información acerca de qué medidas cotidianas y simples pueden ellas mismas tomar para prevenir complicaciones de embarazo y parto y ocurrencia de malformaciones en su descendencia (53) (493).

Es necesario que la población tenga acceso a alimentos fortificados y a suplementos recomendados, pero es de mayor trascendencia que sepa cuál es la importancia de consumirlos y que vea en esto, "*su derecho*", para lograr una participación activa y responsable en la prevención de las enfermedades (493).

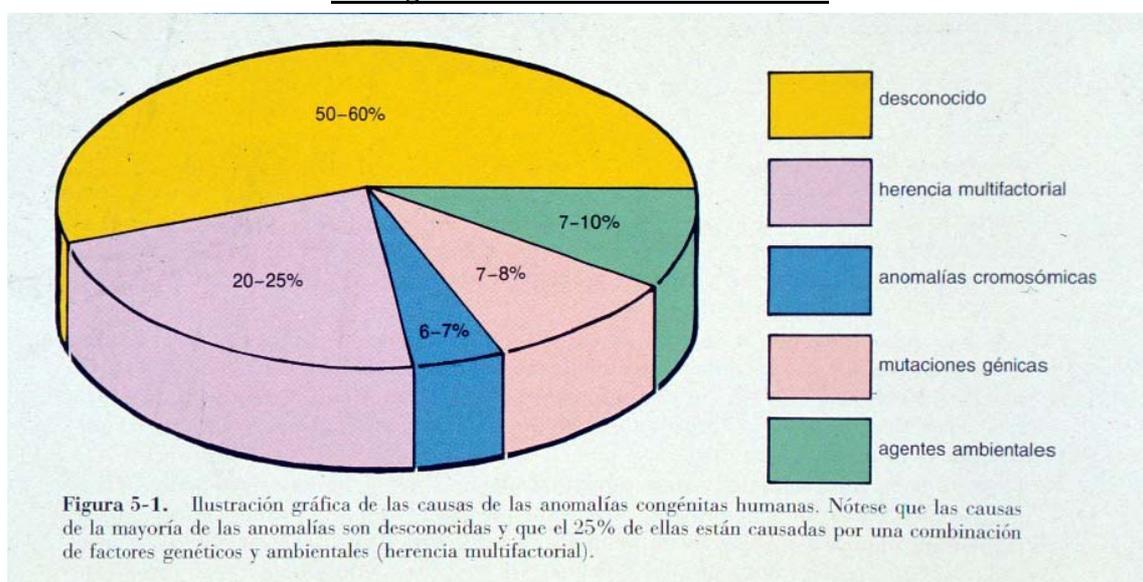
Respecto de este último punto, que pone de relieve la necesidad de llevar a cabo acciones principalmente relacionadas con educación y difusión, se destaca que al momento del presente estudio, la gran mayoría de las familias entrevistadas con niños con mielomeningocele, no había recibido asesoramiento genético, ni información sobre medidas de prevención. Dicha situación resulta alarmante porque se trata de una malformación con riesgo para los futuros embarazos (riesgo de recurrencia de 4%) y porque además es una de las pocas entidades congénitas que puede evitarse mediante el uso periconcepcional de ácido fólico. Esta falta de información fue más acentuada entre las madres de la población general, con lo cual, desde el sistema de salud, se está perdiendo la oportunidad de actuar sobre la ocurrencia de las malformaciones congénitas.

B) ENFERMEDADES GENÉTICAS, MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

B.1) Aspectos Generales

Las enfermedades genéticas tienen tres orígenes principales: cromosómico, génico y teratogénico. Las primeras se originan por alteración numérica o estructural de un cromosoma; las segundas, por modificación (mutación) de uno o varios genes y las últimas, por el efecto nocivo sobre el embrión y/o feto de una sustancia, radiación o enfermedad materna con propiedades teratogénicas (*terato*: monstruo / *genos*: origen, génesis). Es importante destacar que el "ambiente" siempre tendrá influencia, de grado variable, sobre el desarrollo de toda situación, patológica o no, sea ésta determinada en mayor o menor medida por factores genéticos (116).

Etiología de las Enfermedades Genéticas



Referencia: Langman *Embriología Médica*. (1996) Séptima Edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, Argentina. Pp. 6.

La vida humana prenatal se divide en tres períodos que son:

El *período de preimplantación*, correspondiente a la etapa más temprana, extendida desde la fecundación y formación del cigoto hasta la segunda semana de vida intrauterina. En este momento, por multiplicación celular progresiva, el *cigoto* se transforma en *mórula* (macizo celular de 16 unidades; tercer día postfecundación) y luego en *blástula* (macizo celular interno o embrioblasto y macizo celular externo o trofoblasto), la cual se implanta en el endometrio uterino hacia el sexto día postfecundación (531).

El *período embrionario*, que se extiende entre la segunda y octava semanas de vida intrauterina y es la etapa clave en la formación estructural de órganos y sistemas. Los problemas más graves que pueden acontecer en este período son las *malformaciones congénitas*, que se originan por pérdida

de la información necesaria para la división y diferenciación celular y/o por influencia de factores ambientales, los cuales se relacionan con la salud y el estilo de vida maternos.

El *período fetal*, que abarca entre la novena semana de vida intrauterina y el nacimiento y durante el mismo se produce la maduración funcional y crecimiento de los órganos y sistemas.

Etapas de la Vida Intrauterina y Malformaciones Congénitas

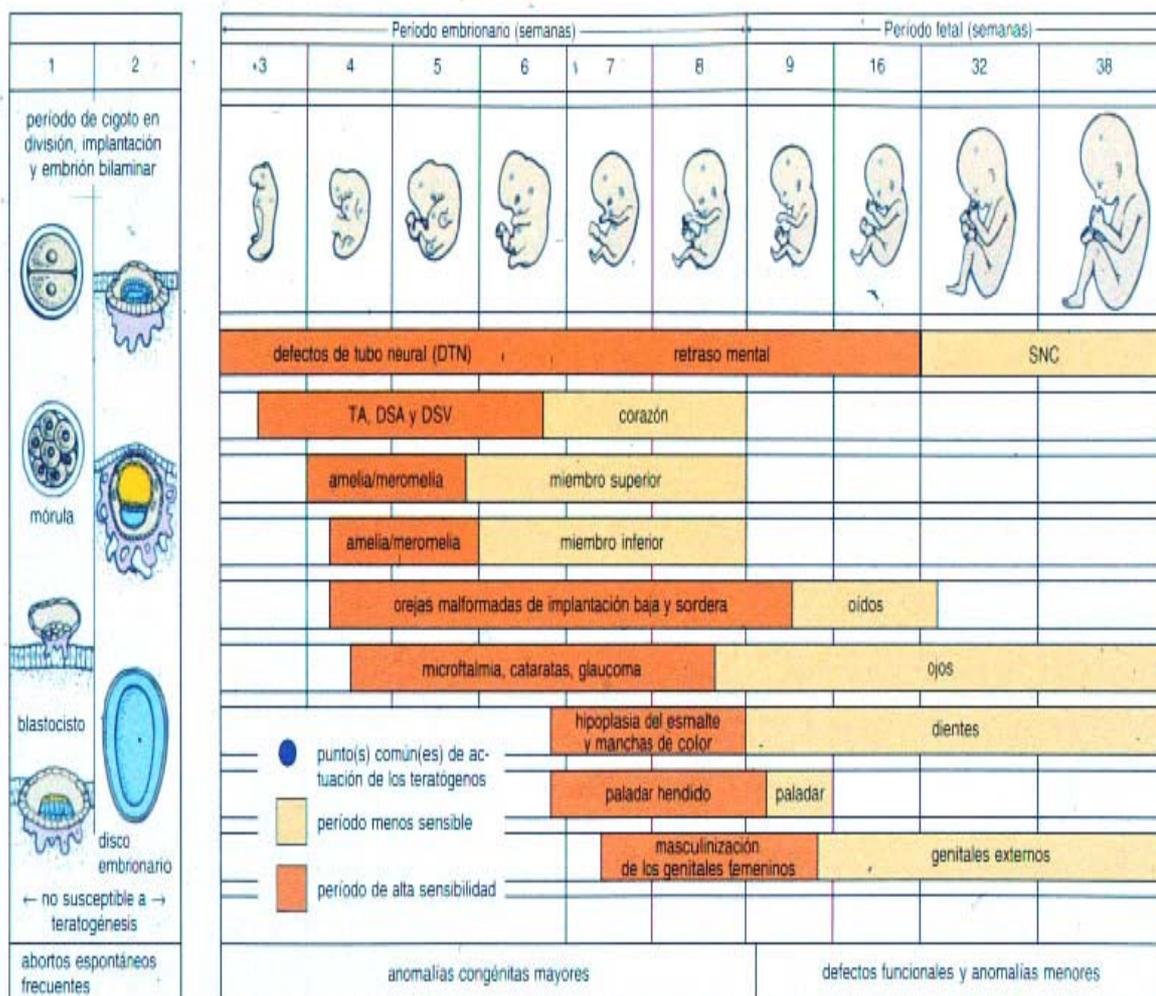


Figura 5-2. Esquema que muestra los períodos críticos del desarrollo humano. Nótese que cada parte u órgano del embrión tiene un período crítico en el que puede alterarse el desarrollo, produciendo anomalías congénitas mayores. Después de este período los agentes ambientales (p. ej., drogas y virus) pueden causar anomalías menores y desórdenes funcionales (p. ej., retraso mental). TA, tronco arterioso; DSA, defecto septal auricular; DSV, defecto septal ventricular; DTN, defectos del tubo neural, p. ej., espina bífida (ver Figs. 13-14 a 13-18).

Las anomalías congénitas son causa frecuente de abortos espontáneos (AE); también entre nacidos muertos se observa elevada incidencia de las mismas (15 a 20% de los mismos las presentan), cifra que disminuye en nacidos vivos (2 al 3% de los mismos tiene alguna *anomalía mayor*). Una malformación congénita se considera *anomalía mayor* cuando ocasiona consecuencias médicas (anatómicas o funcionales) o sociales (discapacidad o secuela estética) que disminuyen la supervivencia o calidad de vida del individuo afectado; una *anomalía menor*, en cambio, no cumple con las características arriba mencionadas, pero su presencia advierte acerca de la posible existencia de anomalías mayores, del momento de acción de la noxa que afectó al embrión y del síndrome del que forma parte (116) (591).

Las malformaciones congénitas pueden presentarse aisladas o asociadas constituyendo *síndromes*. Las primeras, en general, son de ocurrencia esporádica y herencia multifactorial. Los segundos, son de causa cromosómica o génica, esporádicos pero no multifactoriales o hereditarios (116) (591).

Los defectos de cierre del tubo neural (DCTN) son malformaciones congénitas originadas por anomalía de neurulación primaria y/o secundaria durante el primer mes de vida intrauterina (431) (610). Su prevalencia general es de 1/1.000 nacidos vivos (431) (616) y corresponden a la malformación de mayor frecuencia después de las cardiopatías congénitas y las anomalías del sistema urinario (274) (616).

Su etiología es diversa y abarca anomalías cromosómicas, enfermedades génicas y entidades teratogénicas (76) (86) (111) (136) (147) (182) (431) (616). No obstante, los más frecuentes son los DCTN no sindrómicos o aislados, de herencia multifactorial, caracterizada por participación de múltiples factores ambientales y genéticos en la producción del defecto; por presentar riesgo de recurrencia mayor entre los familiares cercanos de un individuo afectado, principalmente si el grado de parentesco es elevado (factor genético) y por tener incidencia y prevalencia variables según etnia y región geográfica (factor ambiental) (431) (616).

B.2) Embriología y Modelo de Cierre Multisitio

Los DCTN se originan durante el primer mes de vida intrauterina. En este momento el embrión está constituido por tres capas, que son: endodermo, mesodermo y ectodermo. Desde el ectodermo surgen el sistema nervioso central y periférico, el epitelio sensorial de oído, ojo y nariz; las faneras; la hipófisis, las glándulas mamarias y sudoríparas y el esmalte dental.

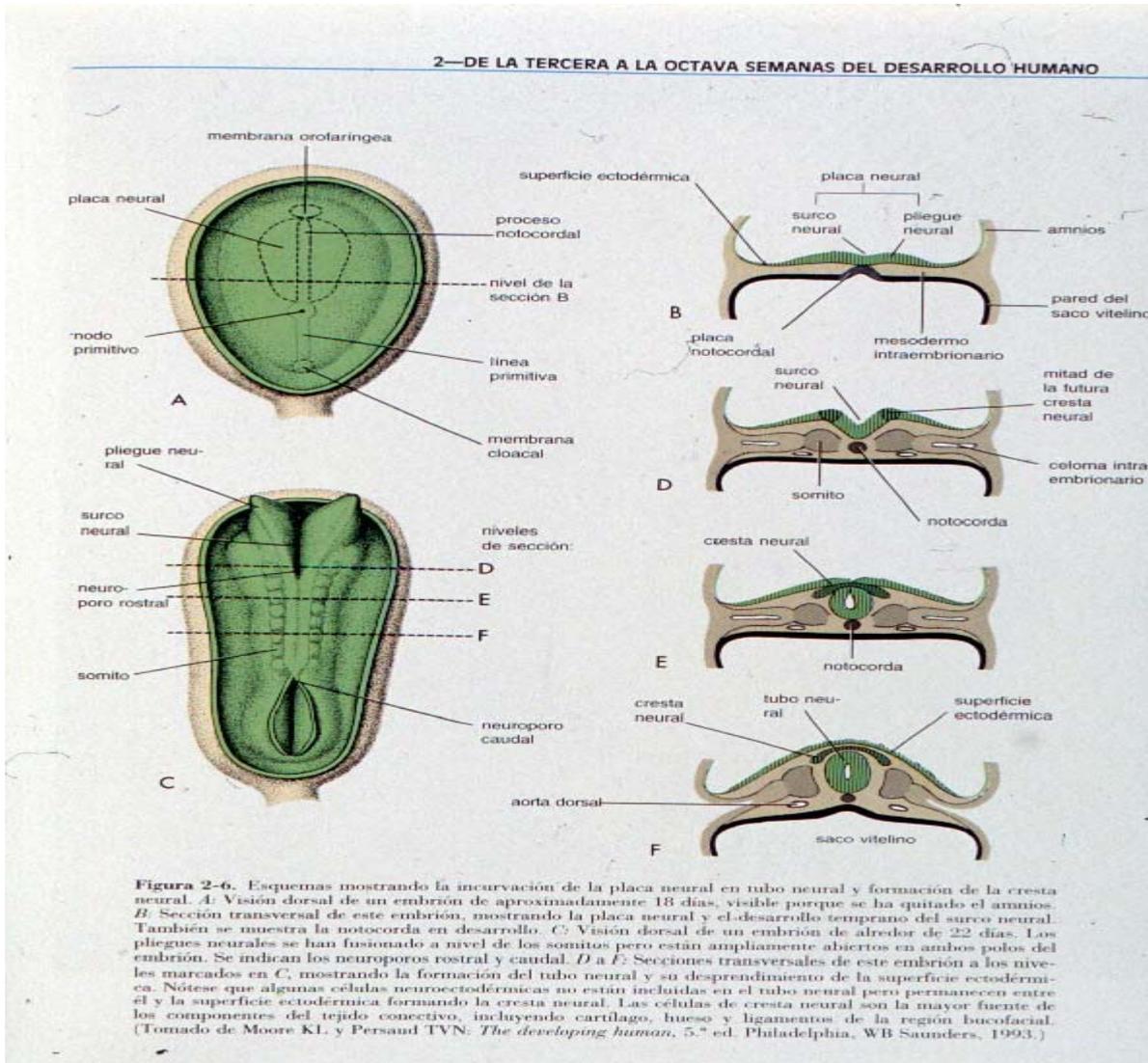
El proceso que da origen al tubo neural se denomina neurulación y abarca:

- *neurulación primaria*: hacia la tercer semana, por inducción desde la notocorda (eje endodérmico del esqueleto axial) se forma la *placa neural* en el ectodermo suprayacente; luego, los bordes laterales de la placa se elevan y constituyen los *pliegues neurales*, separados entre sí por el surco neural; posteriormente, los pliegues se fusionan en la línea media y forman un tubo que queda comunicado con la cavidad amniótica mediante los *neuroporos anterior* y *posterior*. El *neuroporo anterior* o *cefálico* se cierra hacia el día 25 y el *posterior* o *caudal*, lo hace en el día 27. En la porción anterior del tubo se diferencian las *vesículas cerebrales*: *prosencefalo*, *mesencefalo* y *rombencefalo*, que constituirán el cerebro anterior, medio y posterior; mientras que la porción posterior formará la *médula espinal*. Las células de los bordes laterales del tubo

se diferencian originando las células de la cresta neural que migran dentro del mesodermo hacia diversos destinos, para formar parte de ganglios espinales sensitivos y autónomos, ganglios de pares craneales V, VII, IX y X, células de Schwann, pia y aracnoides, melanocitos, médula de glándulas suprarrenales, huesos y tejido conectivo de estructuras craneo-faciales y cojines conotruncales endocárdicos.

- *neurulación secundaria*: corresponde al proceso de recanalización-cavitación del extremo más caudal del tubo, que pasa de ser un cilindro macizo a ser tubo neural. Este proceso comienza en el día 26 y finaliza hacia la octava semana de vida intrauterina. El punto de transición entre neurulación primaria y secundaria se sitúa en región sacra superior en el punto de cierre del neuroporo posterior (532).

Proceso de Neurulación



Referencia: Langman Embriología Médica. (1996) Séptima Edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, Argentina. Pp.4.

Hasta hace un tiempo se pensaba que el cierre del tubo neural ocurría a partir de un único punto a modo de un cierre relámpago. En la actualidad a través del estudio de roedores con DCTN y de la observación de individuos con más de un punto con DCTN o con DCTN asociados a síndromes génicos o cromosómicos se supone que el cierre se da siguiendo un *Modelo de Cierre Multisitio*. La acción de agentes teratogénicos que producen DCTN sitio-específicos también apoya esta hipótesis, es decir la de la existencia de sitios múltiples con susceptibilidad específica según el teratógeno (105) (200) (214) (550) (551) (552) (629).

Modelo de Cierre Multisitio

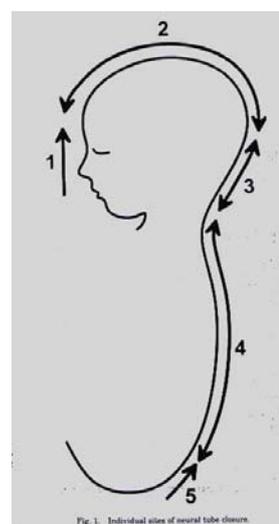


Fig. 1. Individual sites of neural tube closure.

Referencia: Van Allen M. (1993) Evidence of Multisite Closure of the Neural Tube in Humans. *Am J Med Genet* 47:723-743.

Los sitios más frecuentemente afectados por defecto de cierre son el "4", en embriones de sexo femenino y el "5", en embriones de sexo masculino.

A partir de estudios que corroboran la hipótesis de sitios múltiples de cierre del tubo neural se concluye que:

- los múltiples sitios de cierre son la mejor explicación para DCTN en humanos.
- dichos sitios serían controlados por genes diferentes, de expresión separada durante la gestación.
- se produciría un cierre simultáneo, segmentario y de regulación independiente para cada sitio.
- según el sitio que falla en cerrarse será la localización y el tipo de DCTN.
- algunos sitios son más susceptibles o susceptibles de manera específica a ciertos teratógenos, por ejemplo: el ácido valproico produce DCTN en sitio 5, mientras que niveles bajos de folato materno producen DCTN en sitio 2 y 4.

Modelo de Cierre Multisitio y Tipos de Defectos de Cierre del Tubo Neural

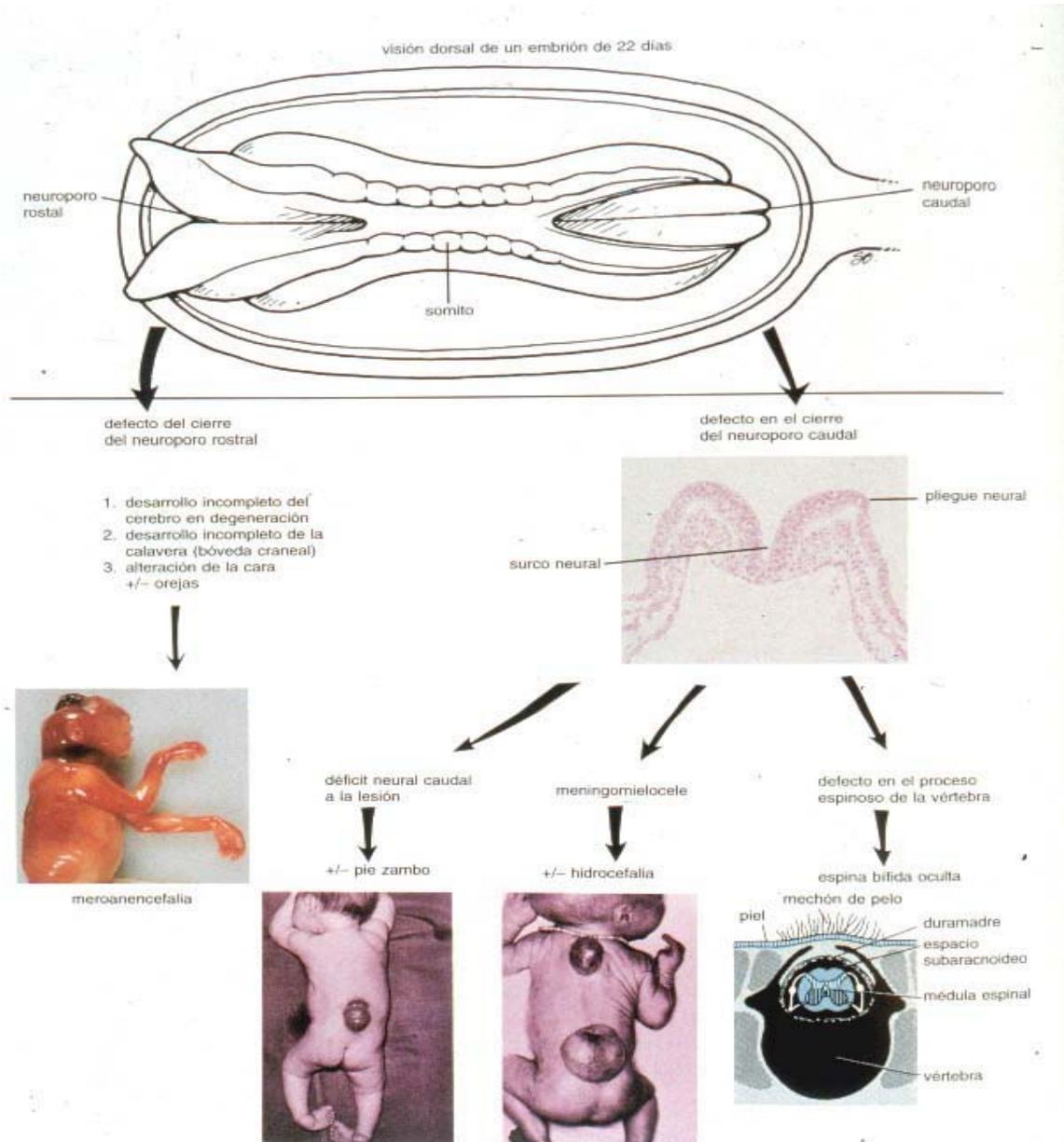


Figura 13-14. Dibujos esquemáticos y fotografías que ilustran y explican la embriología básica de los defectos de tubo neural (NTD), tales como meroanencefalia (anencefalia) y espina bifida con meningomielocelo. La meroanencefalia es debida al defecto del cierre del neuroporo rostral y el meningomielocelo se debe el cierre defectuoso del neuroporo caudal (Modificado de Jones KL: *Smith's recognizable patterns of human malformations*, 4.^a ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988. La fotografía del pie zambo es cortesía del Dr. Dwight Parkinson, Children's Centre, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

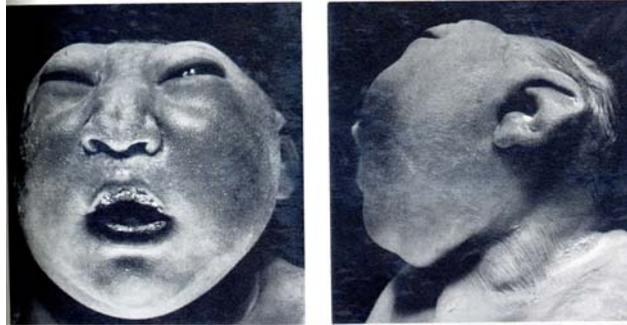
218

B. 3) Tipos de DCTN

Los diferentes tipos de DCTN son:

- *Anencefalia*: defecto de cierre letal del extremo cefálico del tubo neural con ausencia de bóveda craneana; el tejido nervioso degenera y constituye el área cerebrovasculosa. Puede ser “*merocránea*”, con DCTN extendido desde frontal hasta occipital, sin involucrar foramen magnum u “*holocránea*”, que abarca desde frontal hasta foramen magnum inclusive. En general, se asocia con otras anomalías mayores como craneorraquisquis (defecto de cierre de toda la extensión del tubo neural), hendiduras faciales, malformaciones gastrointestinales, cardíacas y renales. Su diagnóstico ecográfico prenatal es posible en el 100% de los casos en semana 12 o 13.

Anencefalia merocránea



Referencia: *Fetal Pathology* (1994) Keeling J (ed) Churchill Livingstone. Pp. 33.

- *Inienciafalia*: proceso disráfico letal de la región occipital que presenta foramen magnum en continuo con fontanela posterior y occipucio defectuoso, cabeza en retroflexión y cuello ausente o vértebras cervicales severamente malformadas. Se caracteriza por su predominio femenino: 10/1 y se asocia con anomalías del sistema nervioso central, atresia ventricular y anomalías neuroentéricas. Su diagnóstico ecográfico prenatal es frecuente.

Inienciafalia



Referencia: *Fetal Pathology* (1994) Keeling J (ed) Churchill Livingstone. Pp. 39.

- *Exencefalia*: ausencia de huesos del cráneo, musculatura del cuero cabelludo y duramadre en presencia de tejido cerebral.
- *Cefaloceles o Encefaloceles*: herniación del cerebro y/o meninges a través de un defecto óseo del cráneo; según su localización pueden ser occipitales (74%), parietales (13%), frontales (6,5%; frecuentes en poblaciones del SE asiático), de base de cráneo, nasales (5%) y nasofaríngeos (1,5%; asociados a paladar hendido). Según su contenido pueden ser *encefaloceles*, con tejido cerebral y *meningoceles craneales*, sin tejido cerebral. Su localización en línea media corresponde a DCTN mientras que localizaciones laterales corresponderían principalmente procesos disruptivos, originados por bridas amnióticas. Su tratamiento es quirúrgico y el pronóstico varía según el contenido y la localización. Presentan variedad de malformaciones asociadas (microcefalia, hidrocefalia, ausencia de cuerpo calloso, Arnold Chiari y Dandy Walker; labio y paladar hendidos, displasia frontonasal, onfalocele e hipospadias). Se pueden diagnosticar prenatalmente en algunos casos por ecografía, Rx, TAC y RMN.
- *Espina Bífida*: defecto de cierre de la vértebras por falla de fusión de su arco posterior. Puede estar cubierto por piel, *espina bífida oculta*, o asociarse a un saco protruyente, *espina bífida quística o abierta*; si éste último sólo contiene meninges: *meningocele*; si además contiene médula espinal y/o raíces nerviosas: *mielomeningocele* (90%); si sólo contiene tejido nervioso: *mielocele*; si el tubo neural está descubierto y abierto al exterior: *mielosquisis*. Su localización puede ser toracolumbar (37%), lumbosacra (59%); sacra (4%). Pueden presentar variedad de anomalías asociadas (lipoma interespinal, teratomas, ventriculomegalia, hidrocefalia, agenesia de cuerpo calloso, holoprosencefalia, malformación de Arnold Chiari, malformación de Dandy Walker) y secuelas (pie equinovaro, luxación de caderas, parálisis de miembros inferiores, cifoescoliosis y disfunción esfinteriana y renal) (274) (616).

Espina bífida alta



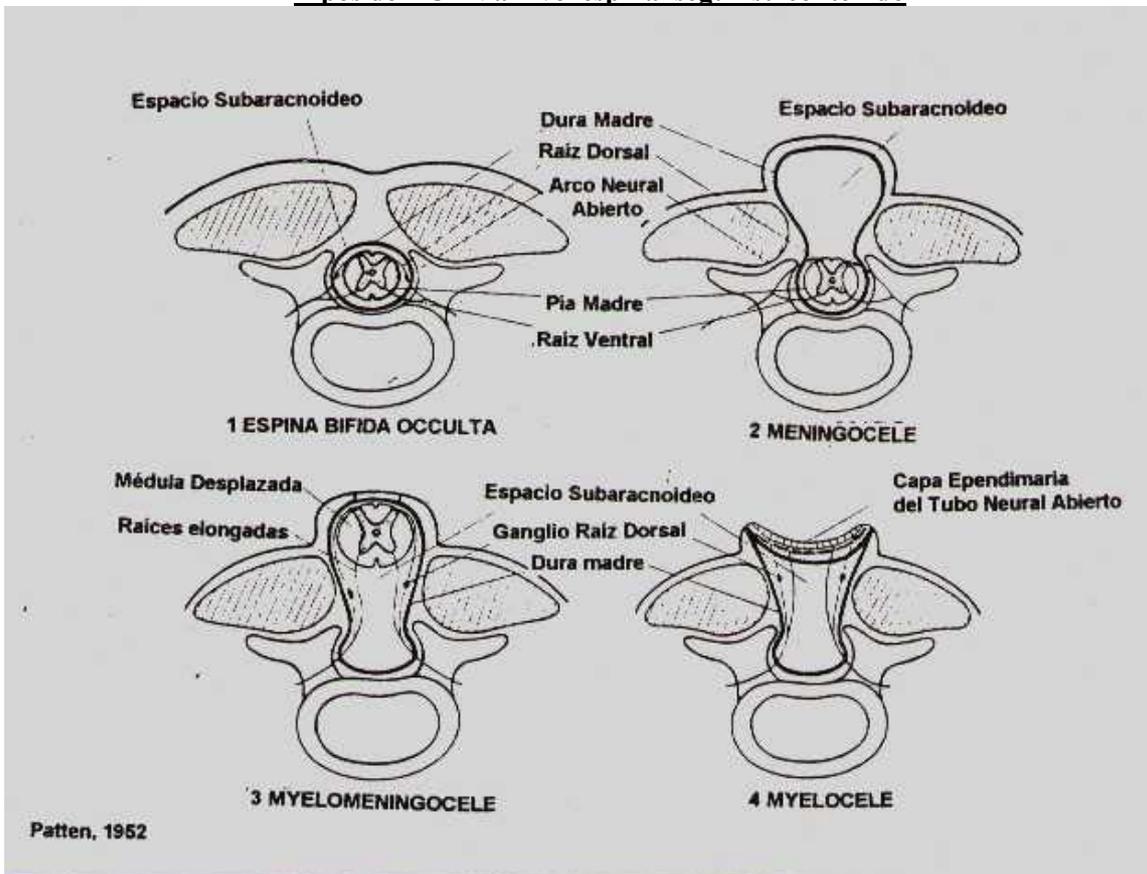
Espina bífida baja



Referencia: *Fetal Pathology* (1994) Keeling J (ed) Churchill Livingstone. Pp. 35

El tratamiento de la espina bífida abierta (EBA) comienza con una cesárea programada, luego cirugía del DC y tratamiento de la hidrocefalia por derivación ventrículo-peritoneal. Es de fundamental importancia la realización precoz de la rehabilitación motriz y esfinteriana y el tratamiento ortopédico médico y quirúrgico para disminuir al mínimo complicaciones y secuelas. La visualización ecográfica prenatal de movimientos en miembros inferiores no garantiza la deambulación. De los pacientes con espina bífida abierta, el 23% logra deambulación independiente, 53% necesita de fijadores y 23% necesita silla de ruedas. Si no existen anomalías asociadas de sistema nervioso central, incluyendo hidrocefalia, estos pacientes presentan inteligencia normal. En general, independientemente de la localización del defecto, el 94% carece de control de esfínteres (616).

Tipos de DCTN a nivel espinal según su contenido

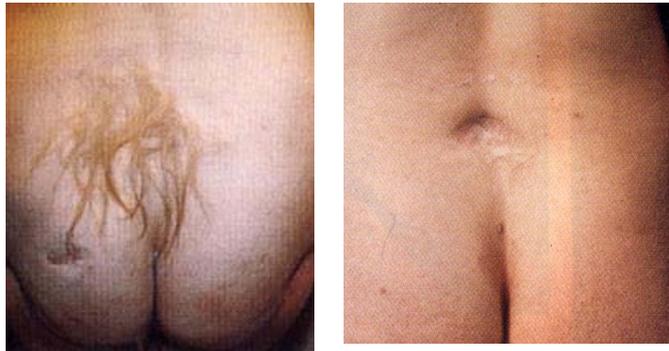


Referencia: Langman. *Embriología Médica*. (1996). Séptima Edición. Editorial Panamericana S.A. Buenos Aires. Argentina. Pp. 89.

La espina bífida oculta (EBO) es considerada por algunos autores como una "forma mínima de DCTN"; pertenece al espectro de los mismos y comparte sus implicancias genéticas (4) (81). Se encuentra en el 20% de la población general y se asocia a duplicaciones medulares, teratomas y médula anclada. A nivel superficial se asocia a mechones de pelo, hemangiomas, apéndices cutáneos o nevos a nivel del defecto.

En la mayoría de los casos es asintomática, sin embargo se refiere un pequeño grupo de pacientes con alteraciones de la deambulación y parestesias (683).

Espina bífida oculta: mechón de pelo y hoyuelo cutáneo



Referencia: Color Atlas of Congenital Malformation Syndromes. (1996)
Baraitser M. and Winter R (eds). Mosby-Wolfe. Pp. 149.

C) EPIDEMIOLOGÍA DE LOS DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL.

C.1) Distribución de los DCTN en el mundo y en América Latina: variaciones geográficas y étnicas.

Los defectos de cierre del tubo neural se caracterizan por una de las tasas de incidencia más elevadas entre las malformaciones congénitas. Dichas tasas varían entre las poblaciones y según factores geográficos y temporales.

En Europa y E.U.A. se registra una incidencia general de 1/1.000 nacidos vivos (431) (438). En países como Irlanda, Inglaterra, Hungría, Egipto, China y México se notifican cifras superiores. En Irlanda la incidencia es de 3/1.000; en India, de 3,9/1.000 (553) y en regiones rurales del norte de China, se registran las tasas más elevadas, que llegan a 6/1.000 nacidos vivos (423). Polonia, por su parte, reporta una incidencia de 2,7/1.000 nacimientos, especificando que las cifras son, al igual que en China, más elevadas en las zonas rurales (341). En Gales se observa notable reducción de su incidencia, que de 1974 a 1994, disminuyó de 3,4 a 0,8/1.000 nacimientos (430).

Japón, Portugal y Australia, presentan incidencias más bajas: de 0,4; 0,6 y 0,7/1.000 nacidos vivos respectivamente (442) (607). Francia, por su parte, notifica una incidencia de 1,09/1.000 (7); Sudáfrica, de 0,63/1.000, cifra que se modifica notablemente al considerar las razas: 2,56/1.000 para raza blanca, 0,9/1.000 para raza negra y 1,05/1.000 para individuos con ancestros de ambas razas (69).

Se registra mayor incidencia en raza blanca en general, en comparación con raza negra habitando la misma región geográfica. Por ejemplo en E.U.A., al igual que en Sudáfrica, si se considera solamente raza blanca la incidencia es del doble que si se considera solamente raza negra

(1,6 vs. 0,9/1.000 nacidos vivos respectivamente). A su vez, la incidencia en raza blanca es inferior a la observada entre hispanos en E.U.A. (53) (91) (274) (431) (616).

En algunos países se evidencia una mayor incidencia de DCTN entre inmigrantes, probablemente reflejando las tasas propias del país de origen (172). En población hispana residente en la frontera entre México y Texas, se observa elevada incidencia de DCTN (incidencia para anencefalia: 3,8/1.000 nacidos vivos y para espina bífida: 2,0/1.000 nacidos vivos). Para ambos tipos de DCTN, los hispanos presentan una incidencia dos veces más elevada que los no hispanos (79) (599).

Respecto de Latinoamérica, en primer término se destaca que la información sobre defectos congénitos es escasa; no se dispone de registros de anomalías congénitas de base poblacional, pero existe un registro de base hospitalaria que es el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), iniciado en 1967. El mismo abarca numerosos hospitales distribuidos en todos los países latinoamericanos, pero cubre menos del 1% de los nacimientos producidos en la región. También existe el Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE), que al igual que el anterior, es de base hospitalaria y cubre alrededor del 3,5% de los nacimientos ocurridos en México.

Castilla presenta los datos del ECLAMC, sobre índices de prevalencia y asociación de factores de riesgo para DCTN. La primera serie de datos incluye 740.139 nacidos vivos (1967-1979), y sobre la misma se analiza tendencia temporal y se realiza estudio de caso-control para factores de riesgo asociados. La segunda serie incluye datos de 255.834 nacidos muertos y vivos (1980-1982) y sobre la misma se realiza análisis de prevalencia. Se observa que la prevalencia de anencefalia es de 0,6/1.000 nacimientos; la de espina bífida abierta, de 0,62/1.000 y la de encefalocele, de 0,24/1.000. La tendencia secular es estable para los tres tipos de DCTN. La espina bífida es más frecuente en Chile (1,7/1.000) que en el resto de Sudamérica (1,48/1.000); no se detectan diferencias en los índices de prevalencia al comparar áreas tropicales y no tropicales. Consanguinidad parental y factores ambientales prenatales (enfermedades maternas, ingesta de drogas y exposición a radiaciones) se asocian con aumento de riesgo para anencefalia y espina bífida (84).

El Informe del año 1997 del Centro de Intercambio de Información (con datos del ECLAMC y RYVEMCE), notifica que las tasas de incidencia para DCTN en Latinoamérica son de 0,8 a 0,9/1.000 para espina bífida y 0,7 a 1,6/1.000 para anencefalia (103).

Un estudio colombiano del año 1993, realizado en un único hospital, revela una tasa de incidencia para espina bífida de 1,3/1.000 (280)

En Argentina, la incidencia calculada a partir de datos del ECLAMC es de 0,67/1.000 para espina bífida y de 0,58/1.000 para anencefalia (84). En nuestro país la tendencia temporal va en aumento, lo que podría deberse a una mayor detección prenatal del defecto y a un mayor índice de sobrevida de los afectados.

Las diferencias observadas podrían atribuirse a variaciones reales entre las poblaciones, a heterogeneidad en la metodología de vigilancia epidemiológica, a diferente repercusión de acciones de prevención primaria y/o de diagnóstico prenatal, acompañado de la posibilidad de realizar interrupción voluntaria de los embarazos con fetos afectados.

C.2) Otros aspectos epidemiológicos vinculados a la etiología de los DCTN: razón entre géneros, momento de la gestación, factores maternos y otros factores familiares.

- **Razón entre géneros:** en general, si no se considera la localización del DCTN, se observa predominio femenino (mujeres 2/ varones 1). Sin embargo, al tener en cuenta las frecuencias para cada localización se observa que en mujeres predominan DCTN altos (craneorraquisquisis, espina bífida torácica, anencefalia holocránea, espina bífida cervical y encefaloceles en orden de frecuencia por defecto de neurulación primaria) y en varones, predominan DCTN bajos (espina bífida lumbar y lumbosacra por defecto de neurulación secundaria). Esta diferencia apoya la hipótesis de la existencia de múltiples sitios con diferente susceptibilidad según el sexo, lo cual se relacionaría con diferencias embrionarias entre los sexos: en el embrión de sexo femenino la proliferación celular es más lenta por eso falla la neurulación primaria; aquélla resulta insuficiente para lograr la aposición y fusión de los bordes de los pliegues neurales; en el embrión de sexo masculino, en cambio, la proliferación celular es más veloz y por este motivo falla la neurulación secundaria en su intento de recanalizar el cilindro más distal del tubo neural (53) (274) (431) (616).
- **Momento de la gestación:** el mismo tiene relación directa con el tipo y la extensión del defecto; los ocurridos entre los días 17 y 23 provocarán craneorraquisquisis, entre los días 23 y 26, anencefalías y entre los días 26 y 30, mielomeningoceles (53) (274) (431) (616).
- **Factores Maternos:**

Enfermedades maternas: las enfermedades maternas relacionadas con aumento de riesgo para DCTN son diabetes mellitus (con escaso control de la glucemia y de larga data, suele producir mielomeningocele, anencefalia y secuencia caudal), enfermedades pulmonares y cardíacas crónicas e hipertermia (enfermedades febriles, baño sauna) (53) (274) (431) (616).

Teratógenos: entre los que se destacan anticonvulsivantes, quimioterápicos, antibacterianos; inmunosupresores; diuréticos; sulfonamidas; antiparasitarios; antihistamínicos-antiGABA; anticonceptivos orales; estimulantes de la ovulación; antiácidos/antiulcerosos; ácido acetil salicílico; antihipertensivos; antituberculosos; hipolipemiantes; alcohol etílico; litio y plaguicidas (53) (274) (431) (616).

Edad materna: la edad materna avanzada (EMA: 35 o 38 años según los autores) se ve asociada a aumento de incidencia de abortos espontáneos, que podrían corresponder a productos con anomalías cromosómicas o a DCTN letales.

Abortos espontáneos: en los embarazos previos a aquéllos por los que se origina un recién nacido con DCTN, la incidencia de abortos espontáneos es más elevada, por lo que se considera a éstos asociados a aumento de riesgo (53) (274) (431) (616).

Gemelaridad y Embarazo previo reciente: restos amnióticos o trofoblásticos de un embarazo anterior o de un gemelo cogestacional, interferirían mecánicamente con el desarrollo del embrión, provocándole DCTN (*Teoría del Resto Trofoblástico*) (53) (274) (431) (616).

Estado nutricional materno: el ácido fólico es necesario para la proliferación celular embrionaria. Niveles disminuídos del mismo, en embriones que por sus características genéticas no lo aprovechan de manera óptima, aumentarían el riesgo para DCTN. En estos embriones y sus madres, la enzima MTHFR, relacionada con el metabolismo de los folatos, presenta actividad disminuída, debido a la presencia en el gen que la codifica, del polimorfismo C677T. Esta disfunción enzimática se compensa con el incremento de los niveles de folato a partir de suplementación vitamínica; por lo tanto, resulta de utilidad conocer esta característica genética, valorarla como factor de riesgo y en función del mismo establecer la dosis de ácido fólico para prevención del defecto (53) (274) (431) (616).

- **Factores familiares:** existe asociación con mayor proporción de gemelos en la familia con DCTN por encima del nivel de la vértebra torácica 11. Por otra parte, en algunas comunidades iraníes e iraquíes se describe herencia autosómica recesiva, pero se aclara que en las mismas son elevados los índices de consanguinidad, que no sólo se relacionan con la forma de herencia antes mencionada, sino también con mayor frecuencia de anomalías multifactoriales. No obstante es interesante considerar este punto en función de la forma de herencia necesaria para alcanzar el estado de homocigosis para la forma termolábil de la enzima MTHFR (616).

D) DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, ASESORAMIENTO Y PREVENCIÓN.

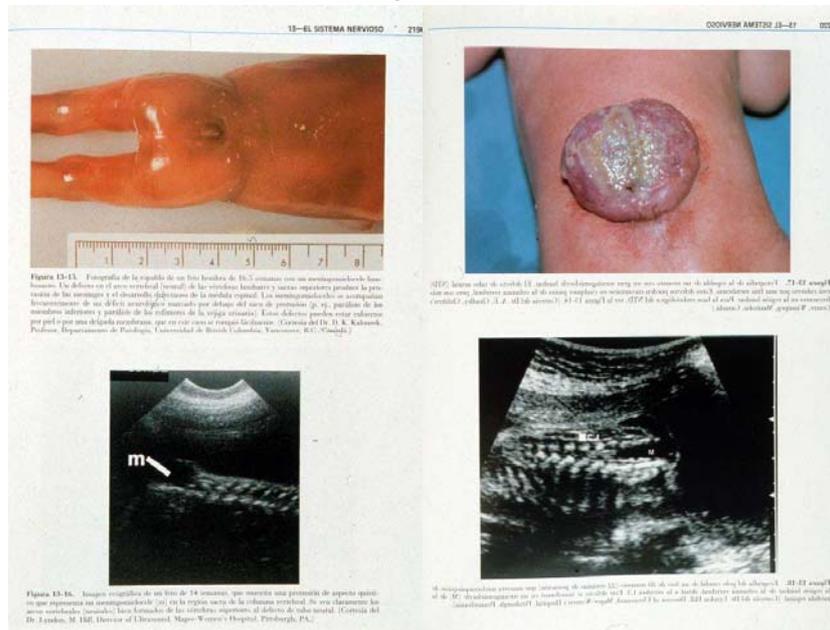
D. 1) Diagnóstico Prenatal

Los DCTN deben detectarse prenatalmente en pos de brindar a la pareja parental la posibilidad de decidir acerca del futuro de su embarazo, sea su decisión la interrupción o la continuación del mismo. Sobre todo en este último caso es de gran importancia caracterizar lo mejor posible al defecto, con el fin de procurar las condiciones más adecuadas para el nacimiento y tratamiento inmediato, tendiente a disminuir las secuelas neurológicas (484). En la actualidad, se realiza reparación quirúrgica intraútero de algunos de estos DCTN por lo que la detección ecográfica cobra aún mayor importancia (405) (547) (645).

Los métodos habitualmente utilizados en la detección prenatal de DCTN son:

- *Alfa-feto proteína (AFP)*: esta glicoproteína del hígado y tracto gastrointestinal fetales y saco vitelino, alcanza su máxima concentración en suero fetal y líquido amniótico en la semana 13. La misma presenta variaciones en situaciones normales y patológicas. Su valor normal es de 0,5 a 2,5 MOM y su punto de corte corresponde a 2 MOM (múltiplo de la mediana), tomado en semana 16 (momento que permite máxima detección con mínimo de falsos positivos). Por encima de este valor y habiendo descartado factores normales que pueden producir su aumento, se hace necesario investigar la presencia de DCTN. En caso de sospecha, debe completarse el estudio con medición de *acetilcolinesterasa* (propia de sistema nervioso) que aumenta la sensibilidad y especificidad del método, alcanzando en conjunto un valor predictivo positivo de 96% para anencefalia y 88% para espina bifida abierta (233) (320)
- *Ecografía*: esta técnica de gran utilidad y completamente inocua para la salud fetal y materna, permite conocer número de fetos; edad gestacional; localización y estado de salud placentario; viabilidad, movimientos y sexo fetales; morfología de órganos internos; presencia de malformaciones como los DCTN de mayor extensión, desde el primer trimestre de vida intrauterina. La anencefalia es evidente desde semanas 12-13 y la espina bífida abierta, desde semana 16. La ecografía identifica signos característicos como el "signo del limón" (deformación de los huesos frontales por disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo); el "signo de la banana" (desviación ánterolateral de los hemisferios cerebelosos) y la disminución del diámetro biparietal (DBP) (112) (500).

Detección ecográfica de DCTN



Referencia: *Ecografía Obstétrica* (1995) Ramos J.M. y Ferrer M. Mosby Doyma Libros. S.A. Madrid. España. Pp. 264 y 268.

D. 2) Reparación Quirúrgica Intrauterina

Para la mayoría de los autores dedicados al diagnóstico prenatal, la cirugía fetal es la culminación lógica del proceso antes mencionado. Para que una malformación sea corregible quirúrgicamente en etapa prenatal debe reunir una serie de condiciones que son: ser lo suficientemente severa como para que los riesgos de la cirugía fetal y del postoperatorio, sean compensados por los beneficios que se obtienen al evitar el daño postnatal que existiría de no haber realizado la intervención; tratarse de una malformación detectable y caracterizable prenatalmente, para actuar sobre ella con la máxima certeza posible; y por último, su fisiopatología debe ser reversible gracias a los efectos de la cirugía fetal, con mejoría significativa de su pronóstico, en comparación al simple tratamiento postnatal.

Las indicaciones actuales para cirugía fetal son: masas tumorales que ocasionan hydrops fetal, lesiones obstructivas del tracto urinario, hernia diafragmática, malformación adenomatosa quística del pulmón, teratoma sacrococcígeo, transfusión entre gemelos y mielomeningocele.

La cirugía fetal a cielo abierto obtiene resultados técnicamente muy buenos, pero tiene como inconvenientes la inducción de parto pretérmino y la ruptura prematura de membranas, motivos por los cuales están desarrollándose técnicas quirúrgicas por vía endoscópica, que disminuyen significativamente los efectos indeseables de las técnicas a cielo abierto (3) (67) (151) (624) (646).

Los "pro y contras" de la cirugía de reparación del MMC intraútero dependen de cómo y en qué orden temporal se supone que surgen los daños de la médula espinal y del cerebro. Si se considera que el problema a nivel cerebral surge en estadios muy tempranos y la médula espinal se encuentra tan afectada desde etapas iniciales, que carece de funciones, la intervención quirúrgica prenatal no modificaría la evolución del daño neurológico. Si en cambio, se considera que las lesiones neurológicas se desarrollan y agravan conforme avanza la gestación, y la médula mantiene funciones útiles, que podría perder por contacto lesivo con el líquido amniótico, como fue demostrado en lesiones producidas experimentalmente en animales, o fuese susceptible al daño mecánico durante el nacimiento, la cirugía intraútero sería de gran beneficio (24).

Respecto de lo antedicho, se destaca que estudios experimentales realizados en ovejas, demuestran que la exposición intraútero de la médula espinal normal al espacio amniótico, ocasiona daño neurológico, el cual disminuye notablemente en caso de reparación prenatal (404) (405) (547) (645).

Los recientes avances logrados en la cirugía intraútero y la evidencia de los MMC producidos experimentalmente, sugieren que la discapacidad asociada con el defecto, como así también la malformación de Arnold Chiari tipo II, pueden ser prevenidas por la reparación temprana del defecto (18-20 semanas de gestación) (383) (625).

No obstante, varios autores llaman la atención sobre los aspectos indeseables de estas nuevas técnicas. Lu reporta como complicaciones postquirúrgicas: edema pulmonar, dolor abdominal, oligohidramnios crónico y trabajo de parto pretérmino en la embarazada y en el neonato, distress respiratorio por hipoplasia pulmonar. A partir de esto, se sugiere que hasta que estén claramente establecidos los riesgos y beneficios de este tipo de intervenciones, las mismas deberían permanecer como procedimientos de investigación (265) (369).

D. 3) Asesoramiento Familiar

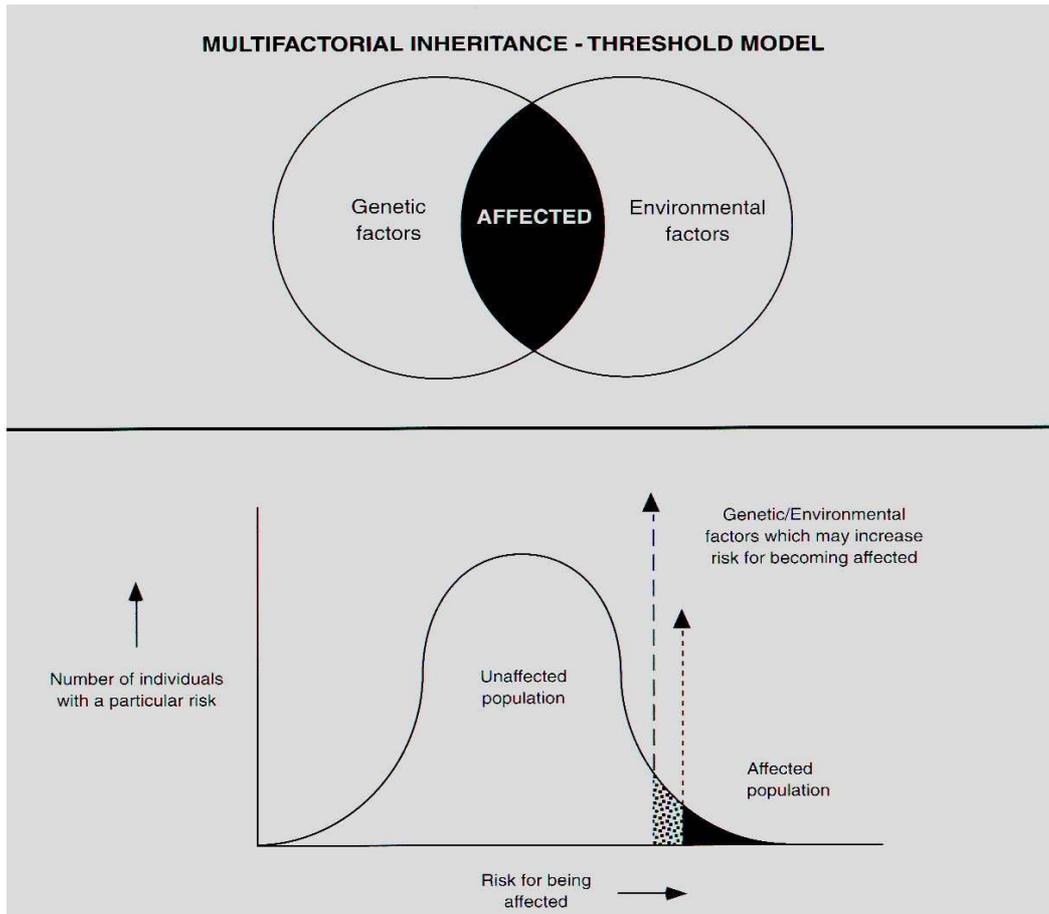
Los DCTN aislados son de *herencia multifactorial*, la cual está determinada por la interacción de múltiples factores ambientales y genéticos.

Este tipo de herencia se observa para caracteres normales (inteligencia, estatura, color de la piel) y para la mayoría de las malformaciones aisladas más comunes (paladar hendido, defectos de cierre del tubo neural, luxación congénita de caderas).

Los rasgos determinados por herencia multifactorial presentan distribución normal con variación casi continua, caracterizada por el hecho que a través de la interacción entre factores ambientales y genéticos debe superarse un "umbral" a partir del cual se manifiesta el rasgo en cuestión. Por otra parte, las anomalías congénitas con esta forma de herencia, presentan "agregación familiar", lo que significa que dicho rasgo será más frecuente entre parientes, es decir entre las personas que comparten sus genes, con lo cual la probabilidad de presentar la característica en cuestión, es mayor si existe consanguinidad (parentesco).

Además se destaca que cuando un defecto de este tipo es de más frecuente aparición en un sexo, si se presenta en el sexo opuesto, seguramente la severidad del defecto y el riesgo para los familiares serán mayores, lo cual habla del "peso" del factor genético. De la misma manera, cuanto mayor sean la severidad y el número de parientes afectados mayor será el riesgo de recurrencia en esa familia (205) (206) (274) (616).

Herencia Multifactorial



Referencia: *Thompson & Thompson. Genetics in Medicine. (1991) Fifth Edition. Saunders W.B. (ed) Pp. 353.*

En el caso de los DCTN, se considera como principal factor ambiental, el consumo de ácido fólico, proveniente de la ingesta alimentaria y/o de la suplementación vitamínica recibida por la madre en los meses previos y durante el primer trimestre del embarazo; y como principal factor genético, la característica genética intrínseca del embrión y de su madre respecto de la forma termolábil de la enzima MTHFR, lo que afectaría el aprovechamiento del ácido fólico extrínseco. De la interacción entre ambos factores surge el riesgo de aparición del defecto. Dado que, en general, en nuestro medio no se realiza determinación de niveles de folato y mucho menos caracterización de la forma enzimática, el asesoramiento familiar hasta la actualidad se basa en los riesgos tradicionalmente considerados para entidades multifactoriales. Es decir, se considera que con 1 hijo afectado, el riesgo de recurrencia (RR) es de 4%; con 1 hijo afectado y suplementación periconcepcional con ácido fólico, el RR es de 1%; con 2 hijos afectados, el RR es de 10-12%; con

3 hijos afectados, 25%; con padre o madre afectados, de 4%; con pariente de segundo grado afectado, de 2%; con pariente de tercer grado afectado, de menos de 1%; con varios parientes de segundo o tercer grado afectados, es de 4% (205) (206) (274) (616).

D. 4) Tratamiento preventivo

- Para *recurrencia*: 5 mg de ácido fólico/día, desde 1 a 3 meses antes de embarazarse, con suspensión de anticonceptivos orales (ACO) y durante todo el primer trimestre del embarazo.
- Para *ocurrencia*: 1 mg de ácido fólico/día desde 1 a 3 meses antes de embarazarse, con suspensión de ACO y durante todo el primer trimestre (123) (129) (131) (193) (217) (235) (327) (400) (443) (498) (543) (635) (659).

CAPITULO II- DESCRIPCION DEL ESTUDIO

A) DISEÑO DEL ESTUDIO

A.1) Preocupaciones que dieron origen a los objetivos del trabajo e importancia del mismo

En el Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan", entre los años 1988 y 1998, el número de pacientes que consultó por DCTN (mielomeningocele y sus variantes: lipomielomeningocele y mielocelo) llegó a 646.

Las especialidades que participan de su tratamiento son Neurocirugía, Neurortopedia, Urología, Nefrología y Clínica Médica, con lo cual el seguimiento de estos pacientes se vuelve complejo y multidisciplinario. A lo anterior se suma el hecho que la mayoría de los niños proviene de puntos geográficos distantes y cuenta con medios económicos escasos para su tratamiento.

Es así que, al tener en cuenta los recursos humanos y materiales necesarios para preservar la salud del paciente, se hace evidente que los DCTN representan un problema de importante magnitud; situación que se agrava al considerar que la gran mayoría de estas familias no recibe información acerca de prevención primaria para futuros embarazos.

A.2) Hipótesis de trabajo

La prevalencia de mielomeningocele en Argentina es de 0,67/1.000 nacidos vivos (84). Sin embargo, nuestra población no ha sido aún caracterizada en cuanto a frecuencia del polimorfismo C677T de la enzima MTHFR, asociado a déficit del metabolismo de los folatos y aumento de riesgo para DCTN. Si lo anterior, se considera en conjunto con el hecho que en mujeres embarazadas argentinas la deficiencia de ácido fólico alcanza al 40%, resulta de real importancia reconocer la frecuencia de la mutación de la enzima MTHFR, para identificar grupos de riesgo e implementar, si fuera necesario, medidas de prevención primaria a través de la suplementación con folatos, siendo ésta una estrategia exitosamente utilizada en países con alta prevalencia de DCTN folato-sensible. (72) (179) (210) (488) (610) (644) (667).

A partir de esto surge la hipótesis del presente trabajo que corresponde a :

"Los niños con mielomeningocele y sus madres presentarían mayor frecuencia del polimorfismo C677T de la enzima MTHFR y diferente exposición a factores de riesgo ambiental para DCTN en comparación a madres y niños de la población general"

A.3) Objetivos del estudio

Objetivo General:

Describir exposición a factores ambientales y determinar la frecuencia del polimorfismo C677T de la enzima MTHFR en casos y controles, para identificarlos como factores de riesgo o de protección para la aparición de DCTN en la población estudiada.

Objetivos Desagregados:

1. Determinar exposición a factores ambientales relacionados con aparición de DCTN en madres casos.
2. Determinar exposición a factores ambientales relacionados con aparición de DCTN en madres controles.
3. Determinar la frecuencia del polimorfismo en niños con DCTN.
4. Determinar la frecuencia del polimorfismo en las madres de los niños con DCTN.
5. Determinar la frecuencia del polimorfismo en hijos sanos de madres de la población general.
6. Determinar la frecuencia del polimorfismo en madres de la población general.
7. Comparar los resultados de exposición a factores ambientales de los grupos entre sí.
8. Comparar los resultados de frecuencia del polimorfismo de los grupos entre sí.

A.4) Metodología

Antes de describir la metodología empleada en el presente trabajo, se destaca que son frecuentes los estudios que evalúan la participación de numerosas variables en la aparición de anomalías multifactoriales. Gracias a este tipo de trabajos se identifican factores ambientales y maternos asociados con aumento de riesgo para DCTN, siendo los más destacados: diabetes mellitus, cardiopatía materna, enfermedad pulmonar materna, falta de suplementación vitamínica, alimentación de mala calidad, uso de fármacos antifolato, intervalo intergestacional corto y aborto espontáneo previo (432).

El presente trabajo describe factores ambientales y genéticos relacionados con la aparición de DCTN en población argentina. Dicha descripción se realiza mediante la valoración de tales factores en un grupo de casos y un grupo de controles, en el período 1999-2001.

Diseño: se trata de un estudio descriptivo y analítico, retrospectivo, observacional y de modelo intersujeto. Es un estudio de caso-control en el cual, el grupo de los casos está constituido por pacientes con DCTN del Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan" y sus madres y el grupo de los controles, por madres y niños sanos de la población general.

Tamaño muestral: se determinó por procedimiento estadístico, considerando un error *alfa* de 0,05 (confianza del 95%) y un error *beta* de 0,20 (potencia del 80%). El mismo resulta de 270 para cada grupo. La primera etapa del trabajo corresponde al estudio de 50 casos y sus madres y 50 controles y sus madres, lo que constituye un estudio piloto, exploratorio, tendiente a estimar el valor y la significancia estadística del tamaño muestral establecido *a priori* en 270 para cada grupo. Al finalizar el estudio se había entrevistado a 192 madres de casos y 115 madres de controles.

Se aclara que el estudio específico de laboratorio, para determinar la presencia del polimorfismo C677T de la enzima MTHFR, se desarrolló en 50 niños con mielomeningocele y sus madres y 50 niños sanos y sus madres.

Criterios de inclusión para "casos": estar afectado por mielomeningocele y sus variantes. Los casos son los pacientes con DCTN que acuden a control al consultorio multidisciplinario para espina bífida del Hospital "Juan P. Garrahan". Su participación voluntaria queda asentada por escrito mediante un consentimiento informado y firmado después de haber recibido las explicaciones acerca de la naturaleza del estudio.

Criterio de exclusión para "controles": estar afectado por DCTN. Los controles provienen de la población general. Se toman entre los hijos de las vecinas de los casos, siempre que deseen participar. Por cada niño participa una madre control. El grupo control es captado por las madres de los niños caso y luego se evalúa con las mismas *herramientas*.

Variables estudiadas: las variables del presente trabajo pueden agruparse en:

1) Variables relacionadas con *antecedentes familiares, de salud y hereditarios* que son: edad materna y paterna; salud materna y paterna; salud de abuelos paternos; salud de abuelos maternos; antecedentes de parientes con enfermedad coronaria o infarto agudo de miocardio (IAM), con accidente cerebrovascular (ACV), con obstrucción de vasos sanguíneos (OVS) o su equivalente: várices de miembros inferiores (MMII) y con malformaciones.

2) Variables relacionadas con la *salud materna durante el embarazo* del propósito (hijo) que participa del presente estudio. Las mismas son: peso materno; talla materna; momento de control del embarazo; uso de anticonceptivos orales (ACO); intervalo de ACO respecto del embarazo del propósito que participa del estudio; aumento de peso con el embarazo; aparición de vómitos y momento de la gestación en que predominaron; anemia; ingesta de hierro (Fe); ingesta de vitaminas; ingesta de ácido fólico; hipertensión arterial (HTA); hipotensión; hipertermia; infecciones; diabetes gestacional (DBTG) y su tratamiento; epilepsia y su tratamiento; otras enfermedades maternas durante el embarazo; medicación; contacto con plaguicidas.

3) Variables relacionadas con la *historia reproductiva*, que son: embarazo previo e intervalo con el embarazo del propósito participante en el estudio; aborto previo e intervalo con el embarazo del propósito participante en el estudio y gemelaridad.

4) Variables nutricionales, relacionadas con la *ingesta de ácido fólico*, que son: alimentación completa (con ingesta habitual de frutas y verduras) o incompleta (sin ingesta habitual de frutas y verduras); consumo de café, tabaco y alcohol; ingesta de espinaca, espárrago, soja, repollitos de bruselas, coliflor, brócoli, naranja, melón, hígado de vaca, hígado de pollo, huevos, avellana, nuez, pan integral y harina integral. Para cada una de estas variables se describe frecuencia de ingesta, cantidad y forma de preparación.

5) Variables relacionadas con *satisfacción de necesidades básicas*, que son: escolaridad paterna; ocupación paterna; escolaridad materna; ocupación materna; tipo de vivienda; materiales de techo y paredes; existencia de baño instalado, luz eléctrica, agua corriente y cloaca.

6) Variables relacionadas con el *nacimiento del propósito y su evolución madurativa* posterior, que son: tipo de nacimiento; edad gestacional, peso al nacimiento y maduración.

7) Variable relacionada con *características genéticas específicas* determinantes del metabolismo de los folatos, que corresponde a homocigosidad para el polimorfismo C677T en el gen codificante de la enzima MTHFR.

Métodos y Herramientas: las herramientas utilizadas para valorar las variables arriba mencionadas son:

I- Entrevista Clínica:

- 1) Anamnesis, para recabar datos acerca de genealogía y factores de riesgo.
- 2) Examen Físico, de la madre caso o control para peso y talla ; del hijo caso para descartar otras anomalías relacionadas con cuadros sindrómicos génicos, cromosómicos o teratogénicos y del hijo control, para asegurar que se trata de un niño sano.

II- Trabajo de Laboratorio:

Detección del polimorfismo C677T: en cada individuo, se extrae el ADN a partir de leucocitos obtenidos de una muestra de sangre periférica (2ml), según protocolos de rutina (466). Se amplifica la región situada entre las posiciones 619 a 760 del gen MTHFR que contiene el polimorfismo C677T mediante la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), utilizando los oligonucleótidos iniciadores NCO-346: 5'AAGGATGCCCATGTCGGTGCATGCCT3' y NCO-347: 5'GAAGCAGGGAGCTTTGAGGCTGACCT3' (30). Se realiza un ciclo inicial de 5'a 94°C seguido de 40 ciclos de reacción (30" a 95°C, 45" a 65°C y 1'a 72°C) y un ciclo final de extensión de 10'a 72°C. Se realiza la digestión de 10 ul del producto de PCR con la enzima de restricción TaqI, durante 3 horas a 65°C. Los fragmentos obtenidos se resuelven en geles de poliacrilamida no desnaturizantes al 12.5%. El polimorfismo se visualiza por tinción del gel con bromuro de etidio y exposición con luz ultravioleta. El alelo normal se revela como un único fragmento de 142pb. La variante polimórfica genera un nuevo sitio de corte para la enzima y produce dos fragmentos de 84pb y 58pb.

Tratamiento de los datos: se ingresa la información en una base de datos relacional (EPISTAT, versión 4 para Windows 95 y Primer of Biostatistics, versión 4.0/ 99). Luego de la consolidación de la información se realiza el análisis descriptivo, para reconocer la exposición a los diversos factores ambientales y la frecuencia del polimorfismo en cada grupo estudiado. Los datos continuos con distribución normal (edad, peso) se procesan mediante la prueba t de Student. Los valores expresados en porcentajes, se tratan por diferencias entre proporciones. Las variables categóricas (presencia de patologías relacionadas con el defecto enzimático: IAM, ACV, OVS o várices) por Chi cuadrado (con corrección de Yates) o la prueba de Wilk. Se calculan odds ratio para aquellas variables que permiten construir tablas de doble entrada. En todos los casos el valor de significación umbral es $p_{<0,05}$, para dos extremos. La distribución de los datos se expresa como media aritmética+- desvío standard (533).

A partir de los resultados obtenidos y de su tratamiento se realiza:

- Caracterización descriptiva de los grupos estudiados.
- Determinación de una relación estadísticamente significativa o no entre cada variable estudiada y aparición de DCTN.

CAPITULO III- RESULTADOS Y CONCLUSIONES

A) DISCUSION DE LOS RESULTADOS: DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS EN FUNCION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS Y COMENTARIOS EN RELACION A LA LITERATURA.

Las variables estudiadas, según sus valores de *odds ratios (OR)*, se presentaron como *factores de protección (FP)* o *factores de riesgo (FR)*, estadísticamente significativos ($p < 0,05$) o no ($p > 0,05$). Todas se consideran en el análisis, debido a que en ocasiones, no se alcanzan niveles de significancia estadística por motivo del tamaño muestral. Dado que el presente trabajo sólo llegó a la instancia de "prueba piloto", porque no logró reunir un "n" de 270 para cada grupo, no se elaborarán conclusiones definitivas a partir de estos resultados. En este sentido, se destaca la necesidad de profundizar el estudio de aquellas variables cuyos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Al respecto se aclara que, la detección de interacciones entre factores de riesgo en los estudios de caso-control de malformaciones congénitas, generalmente requiere aumentar los tamaños muestrales más allá de lo habitual. Un caso especial de dichas interacciones es la correspondiente a *genotipo-ambiente*, en la cual los efectos de una exposición son modificados por la susceptibilidad genética. Contar con información previa respecto de los efectos de la exposición y el factor genético (inclusión de información genotípica) mejoraría el poder estadístico, permitiría reducir el tamaño muestral y aumentaría la potencia del estudio (310).

Cuadro 1
Factores de protección y de riesgo para DCTN

FACTORES DE PROTECCION		FACTORES DE RIESGO	
p<0,05	OR	p<0,05	OR
Abuela materna c/HTA, ACV, OVS	0,49	Padre sano	3,28
Parientes c/OVS	0,27	Abuela paterna sana	2,15
Hipotensión gestacional	0,14	Abuelo materno sano	25,41
Alimentación completa	0,56	Abuela materna sana	2,45
Suplementación c/ hierro	0,40	Embarazo previo	1,66
Anemia materna	0,52	Suplementación c/ ácido fólico	2,62
Infecciones maternas	0,33	Satisfacción necesidades básicas	4,63
Infección urinaria materna	0,30	Parientes c/ malformac. multifactoriales	3,92
Consumo de tabaco materno	0,28	Homocigosidad MTHFR en hijos	2,67
p>0,05	OR	p>0,05	OR
Padre c/HTA, OVS	0,30	Madre sana	1,03
Madre c/HTA, OVS	0,79	Abuelo paterno sano	1,28
Abuelo paterno c/HTA, ACV, OVS	0,78	Parientes c/ACV	1,04
Abuela paterna c/HTA, ACV, OVS	0,80	Control prenatal	1,17
Abuelo materno c/HTA, ACV, OVS	0,44	Consumo de ACO	1,26
Parientes c/IAM	0,70	Hipertensión gestacional	1,56
Parientes c/ malformaciones	0,70	Diabetes gestacional	1,20
Vómitos maternos	0,63	Contacto c/plaguicidas	2,18
Hipertermia materna	0,94	Aborto espontáneo	1,30
Otras enfermedades maternas	0,86	Gemelaridad	1,20
Medicación materna	0,67	Consumo de alcohol	2,49
Consumo de café materno	0,85	Homocigosidad MTHFR madres e hijos	1,65

Fuente: Elaboración propia; datos obtenidos mediante entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

1) VARIABLES RELACIONADAS CON ANTECEDENTES FAMILIARES, DE SALUD Y HEREDITARIOS

• EDAD MATERNA

La variable *edad materna* se evalúa porque es sabido que en edades extremas (edad materna precoz o edad materna avanzada) es más frecuente la aparición de muerte fetal y malformaciones congénitas (491).

La media de edad materna en casos fue de 32 años mientras que en controles fue de 27 años, con desvíos estándar que las llevaron a 24 y 40 años y 20 y 34 años respectivamente. Esta diferencia resulta estadísticamente significativa (prueba "t" de Student; $p < 0,001$) con mayor edad entre las madres de casos: (madres de casos: 32,0 \pm 7,6) y (madres de controles: 27,0 \pm 6,9).

No obstante, se aclara que estos valores se sitúan dentro de lo considerado como "edad materna de bajo riesgo", ya que no corresponden a edad materna avanzada ni a edad materna precoz. En áreas de riesgo elevado para anomalías congénitas, las mismas presentan patrones de distribución en

forma de "U" o de "J" con máximos riesgos en madres jóvenes y/o madres de edad avanzada (275). En áreas de bajo riesgo, en cambio no se observan dichos patrones (50).

Se considera *edad materna avanzada* (EMA) a los 35 años y más (491). La misma se asocia a aumento de riesgo de anomalía cromosómica numérica, principalmente síndrome de Down por trisomía libre del cromosoma 21 (441) (509). Según datos del ECLAMC la frecuencia de síndrome de Down en Sudamérica (14,6/10.000) es superior a la de países desarrollados (10/10.000), hallazgo que podría explicarse no sólo por una mayor edad materna promedio, sino también por la menor accesibilidad al diagnóstico prenatal para detección de los productos con patología cromosómica y menor posibilidad de realizar interrupción electiva de estos embarazos en los países en desarrollo (84).

Se considera *edad materna precoz* (EMP) y *edad materna muy precoz* (EMMP) a los 20 años y 16 años o menos respectivamente. Las mismas se asocian a riesgos aumentados para gastroquisis, disrupciones vasculares, nacimiento pretérmino, aborto espontáneo, muerte fetal, mortalidad infantil y aumento de riesgo para problemas durante los embarazos y partos (120) (417).

Es importante considerar que la variable edad materna precoz, incluye una serie de otros factores de riesgo para la salud materna y fetal. Según estadísticas nacionales de Argentina del año 1999 (580), hubo aumento de la proporción de madres menores de 20 años; a esto, se agrega como factor de riesgo, la condición socio-económica de la madre adolescente en nuestro país y la fuerte asociación entre EMP e *intervalos intergestacionales cortos*, los que a su vez aumentan el riesgo de morbimortalidad materna y fetal, incluyendo DCTN (6) (417) (569).

Por otra parte, las variables edad materna y *paridad* no pueden evaluarse por separado. Al controlar los datos por paridad, la asociación entre edad materna y aumento de riesgo desaparece y se observa que la multiparidad tendría más peso como factor de riesgo para anomalías congénitas, que las edades maternas extremas (323).

Numerosos estudios comprueban diferente prevalencia de DCTN en la descendencia de mujeres que dieron a luz en distintas edades (192) (285) (484). Un estudio realizado por Fredrick en Inglaterra demuestra un patrón de distribución en "U", con mayores frecuencias en descendencia de madres adolescentes y mayores a 45 años de edad (192). Un estudio norteamericano realizado por Janerich (285) comprueba riesgo más elevado en mujeres menores de 20 y mayores de 30 años. En contraste con lo antedicho se destaca un estudio realizado con datos provenientes del "Birth Defects Monitoring Program and Metropolitan Atlanta Defects Program" en el que no se observan variaciones asociadas a la edad materna (236) (309).

Las investigaciones arriba mencionadas también muestran que los DCTN tipo anencefalia son más frecuentes en *primíparas jóvenes*, mientras que en *madres de edad avanzada* son más frecuentes mielomeningoceles en los embarazos posteriores al primero (192). Algunos autores sostienen que el riesgo se vería aumentado para los terceros embarazos o posteriores en madres de más de 35 años de edad, es decir madres múltiparas de edad avanzada (339) (616).

Por otra parte, se considera la EMA como factor de riesgo para DCTN, en relación con los abortos espontáneos (AE) a repetición, ya que la mayoría de las veces no es posible dilucidar si el aborto en estas madres se debe a la existencia de un producto afectado por una anomalía cromosó-

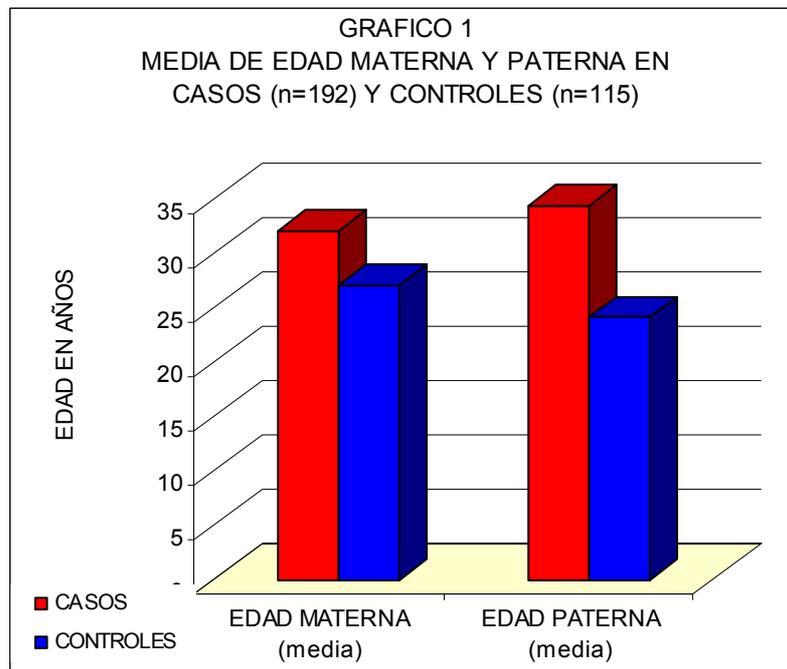
mica, o a la existencia de un producto con DCTN letal, con lo cual no se estaría considerando el índice de recurrencia de este tipo de defectos por subdiagnóstico en el caso de los abortos (80).

- **EDAD PATERNA**

La media de *edad paterna* fue de 34 años entre los padres de los casos y de 24 años entre los padres de los controles, con desvíos estándar que las llevaron a 23 y 45 años y a 11 y 37 años respectivamente. Esta diferencia resulta estadísticamente significativa (prueba "t" de student; $p < 0,001$) con mayor edad entre los padres de los casos: (padres de los casos: 34,3+10,9); (padres de los controles: 24,1+13,2).

No obstante, se aclara que estos valores se sitúan dentro de "edad paterna de bajo riesgo", ya que en caso de progenitor varón se considera *edad paterna avanzada* (EPA) los 40 años de edad o más. Esta última se asocia a mayor riesgo para mutaciones *de novo* en gónadas, que originan síndromes génicos (acondroplasia y síndrome de Treacher Collins) y para anomalías cromosómicas numéricas en la descendencia (síndrome de Down) (219).

Por otra parte, existe un patrón general de incremento del riesgo relativo para DCTN, cataratas congénitas y defectos por reducción de miembros superiores, asociado a EPA. También la *edad paterna precoz* (EPP: padre menor de 20 años) se asocia a mayor ocurrencia de anomalías congénitas como DCTN, hipospadias, quistes renales y síndrome de Down (396).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas de casos y controles. Años 1999-2001.

- **SALUD MATERNA**

Entre las madres de los casos hubieron 166 madres sanas (86,5%), 3 con espina bífida oculta (EBO) (1,5%), 3 con HTA no gestacional (1,5%) y una con várices en miembros inferiores (equivalente de OVS) (0,5%). Entre las de los controles hubieron 99 madres sanas (86,1%), 2 con várices de MMII (1,8%), 2 con anemia (1,8%) y una con HTA no gestacional (0,9%).

Comparando las cifras de madres de casos y de controles sanas no se observa diferencia estadísticamente significativa ($p=0,999$). El OR para madre sana fue de 1,03 (95%IC; 0,50-2,12; $p=0,93600$); su valor cercano a la unidad y su falta de significancia estadística la hacen un factor de riesgo (FR) casi nulo.

Tampoco es estadísticamente significativa la diferencia entre la proporción de madres de casos con HTA no gestacional y várices de MMII (enfermedades relacionadas con déficit en el metabolismo de los folatos) y la de madres de controles con estas mismas patologías ($p=0,912$), siendo el OR para madre con HTA no gestacional y/o várices de MMII, de 0,79 (95%IC; 0,15-4,56) con valores de "p" no significativos ($p=0,91231$).

La aparición de esta variable como factor de protección (FP), podría deberse a:

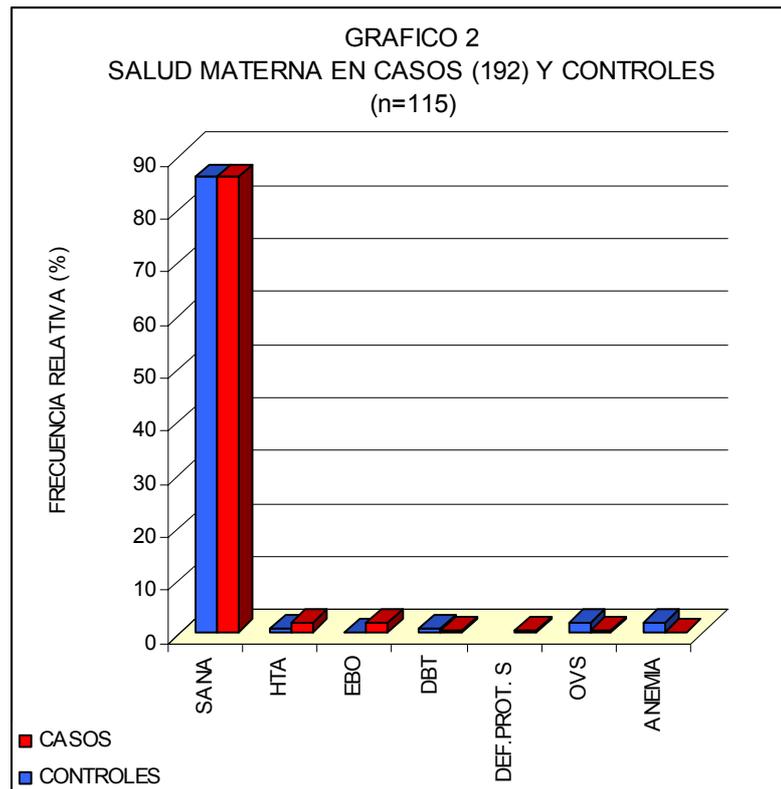
- que exista sobrerreferencia por parte de la madre informante.
- que dada la existencia de antecedentes sobre este tipo de patologías dentro de la familia, por compartir factores genéticos que aumentan el riesgo, se adopte un estilo de vida protector y de esta manera se disminuya la ocurrencia y recurrencia de todo el conjunto de patologías relacionadas con metabolismo defectuoso de ácido fólico, incluyendo DCTN.

Sin embargo, desde un punto de vista cualitativo, se destaca que tres de las madres de casos presentaron espina bífida oculta (EBO), considerada por algunos autores como una forma mínima de DCTN (4) (81).

Una patología de mucho interés para el presente estudio, observada entre las madres participantes, es la hipertensión arterial (HTA). La misma pertenece al grupo de patologías relacionadas con disminución de folatos y aumento de homocisteína por disfunción de la enzima MTHFR, y se valora en la madre, según sea inducida o no por el embarazo. La primera corresponde a HTA gestacional, instalada durante el embarazo, pero que revierte en el postparto. La segunda, corresponde a la HTA preexistente al embarazo, que puede agravarse por el mismo y adquirir la forma de preeclampsia o eclampsia (344). Su principal efecto nocivo, corresponde a la hipoperfusión fetal por anomalía placentaria, con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y aumento del riesgo de muerte perinatal (65).

La anomalía placentaria antes mencionada, se vería agravada, por la coexistencia de niveles bajos de ácido fólico, situación que se acompaña del aumento de homocisteína, la cual, a su vez, ocasiona lesión del endotelio vascular y aumento de fenómenos trombóticos (8) (482). En situaciones de escaso aprovechamiento de folatos, la hiperhomocisteinemia, aumenta la proliferación de células de músculo liso vascular y disminuye la de células endoteliales de la túnica interna vascular, lo cual explicaría su efecto ateroesclerótico y trombogénico (622).

En este punto se incluye también la otra patología detectada entre madres casos y controles, que corresponde a la presencia de várices en MMII. El grupo de las patologías relacionadas con déficit de ácido fólico y exceso de homocisteína se completa con enfermedad coronaria, arteriosclerosis, infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) que por este motivo más adelante se valoran en padres, abuelos y demás parientes de niños con DCTN (256).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas de casos y controles. Años 1999-2001.

• SALUD PATERNA

Entre los padres de los casos, hubieron 177 padres sanos (92,2%), uno falleció por ACV (0,5%), uno tuvo HTA (0,5%), uno, EBO y uno, fosa pilonidal profunda (1%). Entre los padres de los controles, hubieron 90 padres sanos (78,3%), uno tuvo HTA (0,9%) y uno, várices en MMII (0,9%).

Comparando las cifras de padres de casos y de controles sanos se observa diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) con predominio de padres sanos en el grupo caso, siendo el OR para padre sano, de 3,28 (95%IC; 1,57-6,91; $p = 0,00086$). Esta variable puede presentarse como FR debido a:

- que la madres informantes desconocen antecedentes patológicos familiares.

- que aún en familias con riesgo aumentado por sus características genéticas, no existen eventos patológicos evidentes, por ejemplo por existencia de otros factores genéticos y ambientales de protección.
- que por haberse producido eventos patológicos, se adoptó un estilo de vida preventivo que los "hace aparecer como sanos" al momento del presente trabajo.
- que lo relevante sea el funcionamiento del binomio madre-hijo (interacción ambiente-genotipo) y poco importe el aporte genético paterno al embrión, el cual no expresaría la interacción antes mencionada sino el factor genético aisladamente.

Tampoco resulta estadísticamente significativa la diferencia entre la proporción de padres de casos y padres de controles con HTA y várices de MMII (diferencia de proporciones; $p=0,657$), siendo el OR para padre con HTA y/o várices de MMII, de 0,30 (95%IC; 0,01-5,82; $p=0,65200$). La presencia de esta variable como probable FP puede deberse a:

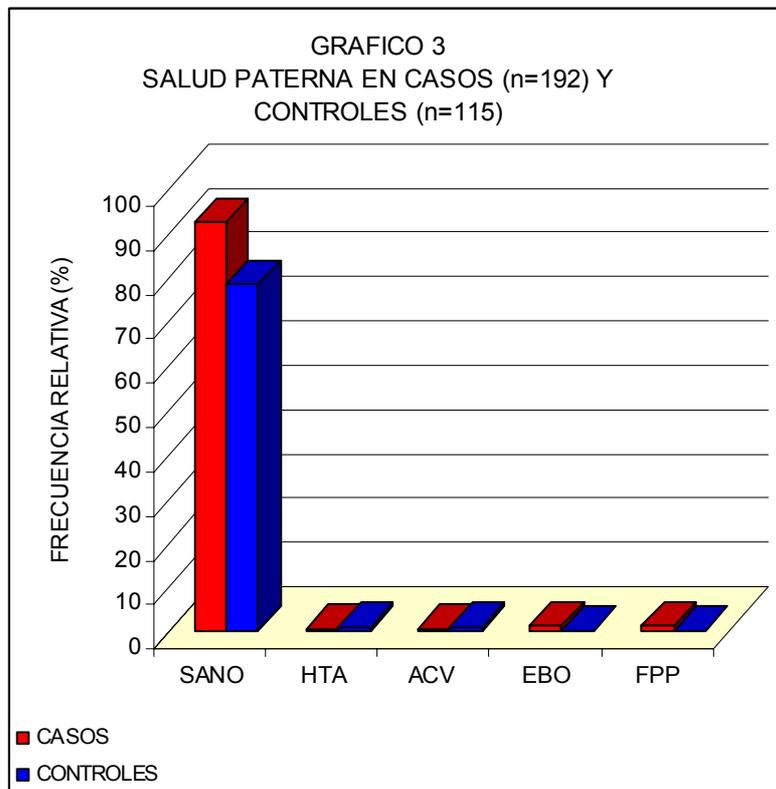
- que existe sobrerreferencia por parte de la madre informante, cuando en realidad los padres son sanos.
- que dada la existencia de antecedentes patológicos dentro de la familia, por compartir factores genéticos que aumentan el riesgo, se adopte un estilo de vida protector y de esta manera disminuya la ocurrencia y recurrencia de todo el conjunto de patologías relacionadas con metabolismo defectuoso de ácido fólico y homocisteína.

Desde un punto de vista cualitativo, se destaca el hecho que hay padres del grupo caso con EBO y fosa pilonidal profunda, siendo las mismas más frecuentes entre progenitores de propósitos con DCTN (81) (231) (392) (397) (683).

Respecto de la presencia entre padres casos y controles, de patologías relacionadas con déficit de ácido fólico y exceso de homocisteína, se aclara que MTHFR no es la única enzima involucrada con el metabolismo de estas sustancias. Otras enzimas que pueden funcionar de manera inadecuada son: cistationina beta sintetasa (CBS) y metionina sintetasa (MS) (45) (376) (391) (458) (501). MTHFR controla el nivel de homocisteína basal y presenta una forma termoestable, no mutante, con actividad reductasa del 100% y una forma termolábil, mutante, caracterizada por el polimorfismo C677T, con actividad reductasa disminuída al 50%, asociada riesgo aumentado para DCTN. CBS, por su parte, controla el nivel de homocisteína postprandial y además de su forma normal, presenta dos formas disfuncionantes: la "G307S", disfuncionante severa y la "I278T", de mayor actividad enzimática, ambas asociadas a hiperhomocisteinemia leve a moderada. Por otra parte un genotipo combinado de "MTHFR termolábil y CBS defectuosa" conferiría riesgo aumentado para DCTN y produciría hiperhomocisteinemia reducible por suplementación con ácido fólico (501). Finalmente se destaca que variantes de MS no se asocian a riesgo aumentado para DCTN (458). Es decir, CBS y MS tendrían menor participación que MTHFR en un aumento del riesgo de aparición de DCTN y otras malformaciones multifactoriales. Sin embargo su contribución al aumento de riesgo para enfermedad cardiovascular y cerebrovascular son notables y por este motivo se considera que individuos con disfunción de CBS, tienen, por sus niveles elevados de homocisteína plasmática, un aumento de riesgo "independiente de otros factores" para enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica y tromboembolismo en edades tempranas (8) (204) (391) (622) (682), constituyendo dichos niveles de hiperhomocisteinemia un "fuerte predictor de mortalidad" en individuos con enfermedad coronaria confirmada por angiografía (452).

Además del funcionamiento enzimático, en la determinación de los niveles de homocisteína plasmática intervienen factores del estilo de vida como ser consumo de café y tabaco. Los mismos

aumentan significativamente la homocisteinemia, sobre todo en individuos con escasa ingesta de alimentos ricos en folatos (376) (451).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas de casos y controles. Años 1999-2001.

• SALUD DE LOS ABUELOS PATERNOS Y MATERNOS

La salud de los abuelos y abuelas se evalúa en función de la posibilidad de hallar frecuencias más elevadas de patologías relacionadas con déficit de ácido fólico entre los abuelos y abuelas de casos que entre los de controles. En algunos de ellos, los niveles de homocisteinemia podrían variar por coexistencia de diabetes mellitus, presente en el 2% de los abuelos paternos de casos; 4% de los abuelos paternos de controles; 2% de las abuelas paternas de casos y de controles; 2% de los abuelos maternos de casos; 4% de los abuelos maternos de controles; 2% de las abuelas maternas de casos y 4% de las abuelas maternas de controles. Los niveles elevados de homocisteina plasmática (Hcyp) se relacionarían con enfermedad vascular diabética, sobre todo si está complicada por nefropatía. La hiperhomocisteinemia también produciría retinopatía diabética y aumentaría el riesgo de enfermedad cardiovascular asociada a diabetes (102) (221) (262).

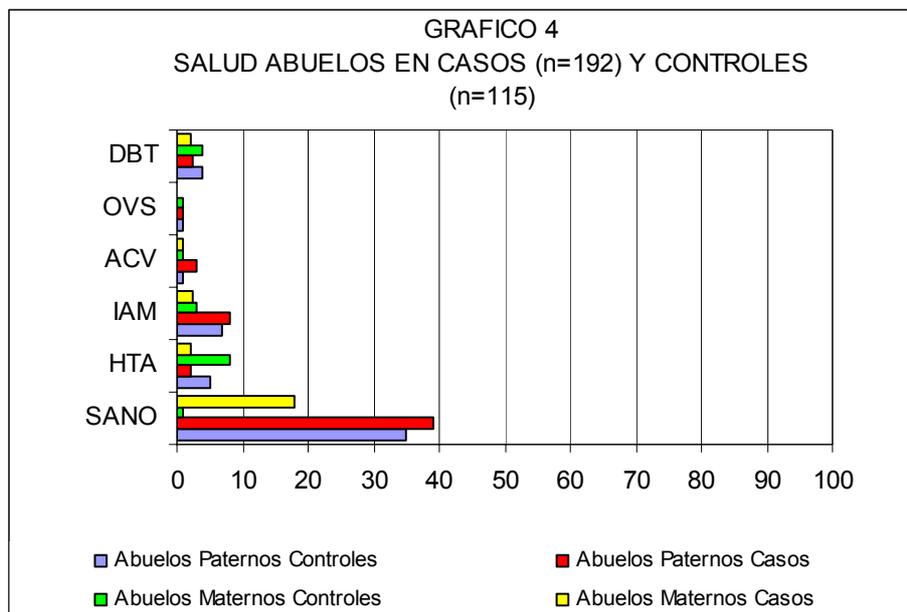
Entre los abuelos paternos de casos, 78 (39%) fueron sanos, 16 (8%) sufrieron IAM, 6 (3%) ACV, 4 (2%) HTA y 2 (1%) várices de MMII. Entre los controles, 40 (34.8%) abuelos paternos fueron sanos, 8 (7%) sufrieron IAM, 6 (5%) HTA, uno (0.9%) ACV y uno (0.9%) várices de MMII.

La diferencia entre las proporciones de abuelos paternos sanos de casos y controles no resulta estadísticamente significativa ($p=0,563$), siendo su OR de 1,28 (95%IC; 0,77-2,13; $p=0,36950$). Su presencia como FR se explicaría por los mismos argumentos mencionados anteriormente para explicar la presencia como FR, de la categoría *padre sano* de la variable *salud paterna*.

Al comparar las proporciones de abuelos paternos afectados por HTA, IAM, ACV y várices de MMII, no se observa diferencia estadísticamente significativa (prueba de Wilk; $p=0,250$), siendo su OR de 0,78 (95%IC; 0,47-1,29; $p=0,36952$). Su presencia como FP se explicaría por los mismos argumentos mencionados anteriormente para explicar la presencia como FP, de la categoría *padre c/HTA y várices de MMII* de la variable *salud paterna*.

Entre los abuelos maternos de casos, 35 (18,2%) fueron sanos, 5 (2,5%) sufrieron IAM, 4 (2%) HTA y 2 (1%) ACV. No hubieron casos de várices en MMII. En el grupo control, un (0,9%) abuelo materno fue sano, 9 (8%) sufrieron HTA, 3 (3,6%) IAM, uno (0,9%) ACV y uno (0,9%) várices de MMII. La diferencia entre las proporciones de abuelos maternos sanos de casos y controles resulta estadísticamente significativa ($p<0,046$), siendo su OR de 25,41 (95%IC; 3,66-506,18; $p=0,00001$). Su presencia como FR se explicaría por los mismos argumentos mencionados anteriormente para explicar la presencia como FR, de la categoría *padre sano* de la variable *salud paterna*.

Al comparar las proporciones de abuelos maternos afectados por HTA, IAM y várices de MMII en un grupo y otro, no se observa diferencia estadísticamente significativa (prueba de Wilk; $p=0,279$), siendo su OR de 0,44 (95%IC; 0,18-1,07; $p=0,07461$). Su presencia como FP se explicaría por los mismos argumentos mencionados anteriormente para explicar la presencia como FP, de la categoría *padre c/HTA y várices de MMII* de la variable *salud paterna*.



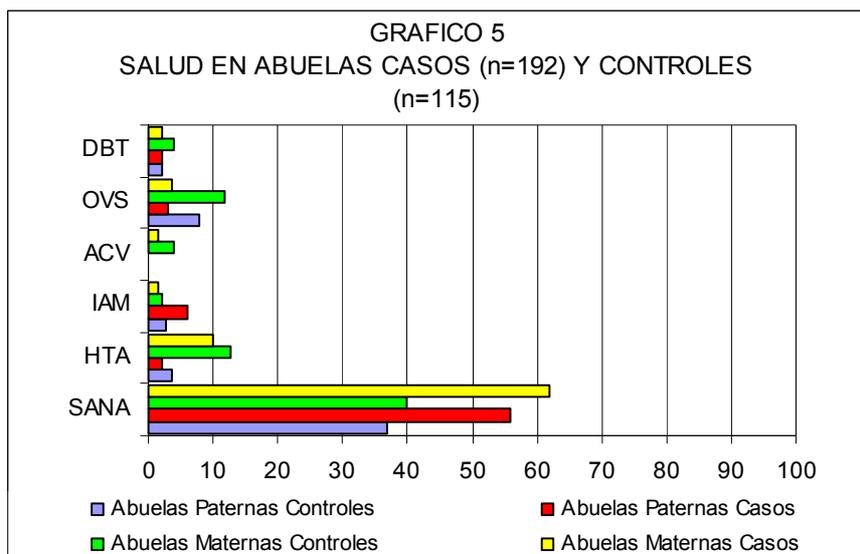
Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas de casos y controles. Años 1999-2001.

Entre las abuelas paternas de casos, 108 (55.7%) fueron sanas, 12 (6%) sufrieron IAM, 6 (3%) várices en MMII y 4 (2.1%) HTA. En este grupo no hubieron casos de ACV. En el grupo control, 43 (37.4%) abuelas paternas fueron sanas, 9 (7.9%) presentaron várices de MMII, 4 (3.5%) HTA, 3 (2.6%) IAM. Tampoco hubieron casos de ACV. La diferencia entre las proporciones de abuelas paternas sanas de casos y controles resulta estadísticamente significativa ($p < 0.02$), siendo su OR de 2,15 (95%IC,1,31-3,56; $p = 0,002$). Su presencia como FR se explicaría por los mismos argumentos mencionados anteriormente para explicar la presencia como FR, de la categoría *padre sano* de la variable *salud paterna*.

Al comparar las proporciones de abuelas paternas afectadas por HTA, IAM y várices en un grupo y otro, no se observa diferencia estadísticamente significativa (Chi cuadrado con corrección de Yates; $p = 0.563$), siendo su OR de 0,80 (95%IC; 0,38-1,69; $p = 0,65047$). Su presencia como FP se explicaría por los mismos argumentos mencionados anteriormente para explicar la presencia como FP, de la categoría *padre c/HTA y várices de MMII* de la variable *salud paterna*.

Entre las abuelas maternas de casos, 119 (62%) fueron sanas, 20 (10%) sufrieron HTA, 7 (3.5%) várices de MMII, 3 (1.5%) ACV y 3 (1.5%) IAM. En el grupo control, 46 (41%) abuelas maternas fueron sanas, 14 (12.6%) presentaron HTA, 13 (11.7%) várices de MMII, 5 (4%) ACV y 2 (1.8%) IAM. La diferencia entre las proporciones de abuelas maternas sanas de casos y controles resulta estadísticamente significativa ($p < 0.001$), siendo su OR de 2,45 (95%IC;1,48-4,04; $p = 0,00029$). Su presencia como FR se explicaría por los mismos argumentos mencionados anteriormente para explicar la presencia como FR, de la categoría *padre sano* de la variable *salud paterna*.

Al comparar las proporciones de abuelas maternas afectadas por HTA, IAM y várices en un grupo y otro, se observa diferencia estadísticamente significativa (Chi cuadrado con corrección de Yates; $p = 0.0183$), siendo su OR de 0,49 (95%IC,0,28-0,89; $p = 0,01646$). Su presencia como FP se explicaría por los mismos argumentos mencionados anteriormente para explicar la presencia como FP, de la categoría *padre c/HTA y várices de MMII* de la variable *salud paterna*.



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas de casos y controles. Años 1999-2001.

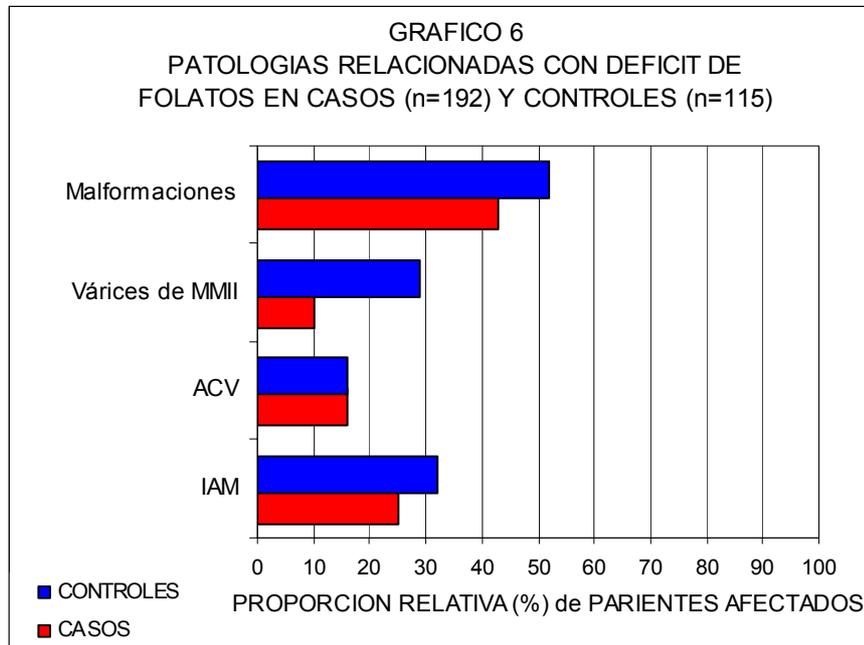
- **ANTECEDENTES DE FAMILIARES CON IAM, ACV, OVS Y MALFORMACIONES CONGENITAS**

En cifras absolutas se observa predominio de *parientes con IAM* en el grupo de los casos, ya que se registran 48 (25%) parientes con antecedentes de IAM en este grupo versus 37 (32%) en el grupo control. Al considerar las frecuencias relativas, la relación se invierte. Sin embargo, la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p=0,232$), siendo su OR de 0,70 (95%IC; 0,41-1,21; $p=0,21947$). Su presencia como FP se explicaría por los mismos argumentos mencionados anteriormente para explicar la presencia como FP, de la categoría *padre c/HTA y várices de MMII* de la variable *salud paterna*.

También se observa predominio en cifras absolutas de *parientes con ACV* en el grupo de los casos, registrándose 31 (16%) parientes con ACV en este primer grupo en contraste con 18 (16%) en el grupo control. Al considerar las frecuencias relativas no se encuentra diferencia entre los grupos y obviamente no hay diferencia estadísticamente significativa ($p=0,872$). Su OR es de 1,04 (95%IC; 0,53-2,05; $p=0,96270$). Su presencia como FR se relaciona con la mayor probabilidad de presentar similitudes genéticas intrafamiliares y por lo tanto, en este caso, mayor probabilidad de compartir la forma mutante de la enzima MTHFR, responsable por un lado, de favorecer el aumento de homocisteína plasmática, la cual origina lesión del endotelio vascular y consecuentemente aparición de formas clínicas como accidente cerebro-vascular; y por otro lado, responsable de la disminución del folato disponible para la proliferación celular embrionaria, lo cual aumenta el riesgo para anomalías congénitas multifactoriales, entre ellas principalmente DCTN.

El antecedente de *obstrucción de vasos sanguíneos o várices de miembros inferiores* se observa con mayor frecuencia absoluta y relativa en el grupo control (33 vs. 19; 29% y 10% respectivamente). En este caso se comprueba diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$) con predominio de la patología en el grupo control, siendo su OR de 0,27 (95%IC; 0,14-0,53; $p=0,00004$). La presencia de esta variable como FP podría deberse a:

- que exista sobrediagnóstico del problema de salud; por ejemplo consideración por parte del informante (madre entrevistada) que "*todas las mujeres de edad o los parientes mayores tienen várices*" o que sería correcto incluir en este grupo "*cualquier dilatación venosa, aún sin trombosis o tromboflebitis*".
- que dada la mayor susceptibilidad para este tipo de enfermedades en el grupo de parientes (debido a que se comparten los factores genéticos relacionados con el metabolismo defectuoso de los folatos), se extremen los cuidados y así, a pesar de tener antecedentes para las patologías mencionadas, por adopción de un estilo de vida saludable, se reduzca el riesgo para las patologías que se originan por el mismo defecto genético y metabólico.



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

Respecto de la variable *parientes con malformaciones*, se observa predominio de las mismas, en cifras absolutas en el grupo caso (83 vs. 60); relación que se invierte al considerar las frecuencias relativas (43% y 52% respectivamente). La diferencia no resulta estadísticamente significativa (diferencia de proporciones; $p=0,158$), siendo su OR de 0,70 (95%IC; 0,43-1,14; $p=0,160760$). Su presencia como FP podría deberse a que las malformaciones en conjunto (multifactoriales y no multifactoriales) no se relacionan con aumento de riesgo para DCTN, porque no se asocian directamente a disminución de la capacidad de aprovechamiento de los folatos. Respecto de este punto, es importante recordar que, según sean malformaciones de tipo multifactorial o no, se valoran de manera diferente y se asocian a distintos factores de riesgo y de protección.

En el presente estudio, tanto en casos como en controles se registraron malformaciones de ambos tipos en parientes cercanos, con diferentes proporciones para cada grupo, predominando las de tipo multifactorial en el grupo caso. Al estimar el riesgo asociado con estas últimas exclusivamente, se observa que su presencia en parientes cercanos constituye un débil FR y no de protección como se observó para malformaciones en general, siendo su OR de 1,09 (95%IC; 0,61-1,93; $p=0,08704$).

Respecto de la mayor frecuencia y diversidad de anomalías de tipo multifactorial en el grupo caso, se destaca que, en el mismo se detectaron 21 casos de parientes con DCTN, entre los cuales se describen 10 casos de mielomeningocele, 6 de espina bífida oculta, 3 de anencefalia, uno de encefalocele y uno de fosa pilonidal profunda. A lo anterior se agrega que en el grupo control no hubieron parientes con otro tipo de malformaciones multifactoriales como ser: onfalocele y gastrosquisis, que sí se registraron en el grupo caso.

Cuadro 2
Distribución de Malformaciones Multifactoriales y Otras Malformaciones
entre Parientes de Casos y Controles.

TIPO de MALFORMACIONES	GRUPO CASO (n=192)		GRUPO CONTROL (n=115)	
	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa (%)	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa (%)
Mielomeningocele (MMC)	11	5.7	0	0.0
Cardiopatías Congénitas (CC)	8	4.2	8	7.0
Anencefalia	6	3.1	1	0.9
Espina Bífida Oculca (EBO)	6	3.1	0	0.0
Fisura Labio Alvéolo Palatina (FLAP)	3	1.6	6	5.2
Malformación Renal	3	1.6	2	1.7
Atresia Intestinal y Anal	3	1.6	3	2.6
Anomalía de Miembros	3	1.6	7	6.1
Onfalocele	2	1.0	0	0.0
Gastrosquisis	1	0.5	0	0.0
Encefalocele	1	0.5	0	0.0
Fosa Pilonidal Profunda (FPP)	1	0.5	0	0.0
Subtotal de Anomalías Multifactoriales	48	25.0	27	23.5
Otras Malformaciones	35	18.2	33	28.7
Total con Malformaciones	83	43.2	60	52.2
Total sin Malformaciones	109	56.8	55	47.8
TOTAL	192	100.0	115	100.0

Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

Al considerar las proporciones del tipo de malformaciones al interior de cada grupo, se observa que entre los parientes de los casos, las malformaciones multifactoriales constituyen el 57,8% y las no multifactoriales, el 42,2% del total. Entre los parientes de los controles, en cambio las anomalías multifactoriales corresponden al 45,0%, mientras las no multifactoriales, abarcan el 55,0% del total.

Cuadro 3
Distribución de Malformaciones Multifactoriales y Otras al interior de cada grupo.

Tipo de malformaciones	Malformaciones en parientes de casos (n=83)		Malformaciones en parientes de controles (n=60)	
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Malformaciones Multifactoriales	48	57.8	27	45.0
Otras Malformaciones	35	42.2	33	55.0
Total de Malformaciones	83	100.0	60	100.0

Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

De esta manera, el presente estudio comprobaría cierta asociación entre anomalías multifactoriales y aumento de riesgo para DCTN. En función de este hallazgo se considera lo referido en la literatura, según la cual respecto de las anomalías asociadas con DCTN en niños y fetos, se observa que la espina bífida alta y el encefalocele se asocian más frecuentemente a anomalías no neurológicas que la anencefalia o la espina bífida baja. Los fetos abortados con espina bífida o encefalocele presentan con mayor frecuencia anomalías asociadas que los niños con DCTN, pero lo opuesto se observa para anencefalia. El tipo de malformación asociada difiere según el nivel de la lesión neural. Sin embargo, en el caso de defectos por reducción de miembros no existe relación entre los DCTN altos y malformación de miembros superiores por un lado y DCTN bajos y malformación en miembros inferiores por otro lado. Estos hallazgos y otras características epidemiológicas sugerirían que DCTN altos y bajos deberían considerarse como grupos separados (291) (595).

Los defectos de línea media tienden a asociarse en general y además existen combinaciones específicas de los mismos. Por ejemplo, los DCTN se asocian más frecuentemente con labio hendido con o sin paladar hendido que con paladar hendido aislado; ano imperforado se asocia más frecuentemente con espina bífida que con anencefalia o encefalocele. Por otra parte, algunos estudios destacan que es poco frecuente la combinación de DCTN y cardiopatías congénitas de conotronco; hendiduras orofaciales y hernia diafragmática; onfalocele y atresia esofágica o fistula traqueoesofágica (310).

En el presente estudio, tanto en casos como en controles hubieron 8 parientes con cardiopatías congénitas (CC). Las mismas constituyen el grupo más frecuente de anomalías, afectando a 7/1.000 nacidos vivos. Se presentan en síndromes cromosómicos, génicos, asociadas a teratógenos y a enfermedades maternas (alcohol, litio, rubeola, diabetes y fenilcetonuria maternas) y además, en elevada proporción (50%), se observan como malformación aislada (511). La gran mayoría de las CC aisladas son esporádicas, de herencia multifactorial y su ocurrencia se relaciona con diversos factores ambientales y familiares (2); aunque también se aclara que algunos defectos cardíacos aislados pueden heredarse según patrones mendelianos (686).

Algunos autores sostienen la ocurrencia de malformaciones cardíacas aisladas en relación con el déficit de ácido fólico. Czeizel y Botto comprueban dicha asociación a través de estudios que evalúan la disminución de ocurrencia y recurrencia de esta malformación, de defectos obstructivos del tracto urinario y de DCTN, mediante suplementación periconcepcional con ácido fólico. La máxima reducción de riesgo se observó para cardiopatías por defectos del septum ventricular y de conotronco (54) (55) (130).

Numerosos estudios experimentales sustentan la hipótesis de que la homocisteína (Hcy) *per se* produce dismorfogénesis a nivel de los tubos cardíaco y neural, como así también a nivel de la pared abdominal anterior. Dichos estudios, además de comprobar la acción teratogénica de la misma, establecen que la suplementación con folato mantiene la homocisteinemia muy por debajo de sus niveles teratogénicos. La acción teratogénica de la homocisteína sobre los tubos cardíaco y neural se explicaría a partir de que las mismas células indiferenciadas dan origen al tubo neural y a las células del músculo liso vascular que tabicará la separación del tracto de salida cardíaco. La homocisteína en sí misma es teratogénica y el folato no es directamente protector, sino a través de la disminución de los niveles de aquélla. El exceso de Hcy, no tendría efecto citotóxico, ni produciría exceso de muerte celular, sino por el contrario ocasionaría aumento de proliferación celular y tras_

tornos de migración de células neuroepiteliales. El efecto de proliferación celular se observa en casos de duplicación de la notocorda en asociación a DCTN (527). Este hallazgo concuerda con los de Tsai acerca de que la homocisteína produce aumento de proliferación de células de músculo liso vascular (622).

También a partir de estudios que investigan los efectos de la suplementación vitamínica con ácido fólico, se observa relación entre CC, anomalías por reducción de miembros y DCTN y así es que se comprueba disminución de riesgo para defectos cardíacos conotruncales, defectos de miembros y DCTN en madres suplementadas con ácido fólico desde un mes antes del embarazo y hasta completar el segundo mes de gestación. En las mujeres que no reciben suplemento vitamínico, el consumo de cereal fortificado también se asocia con una disminución del riesgo del 30 al 35% para estos defectos (559).

En el presente estudio, se detectaron 3 parientes en el grupo caso y 6 en el grupo control con fisura labio alvéolo palatina (FLAP). Las hendiduras orofaciales (labio hendido aislado, paladar hendido aislado y fisura labioalvéolopalatina o FLAP) son otro grupo importante y frecuente de malformaciones multifactoriales. El labio hendido (labio leporino) corresponde a la fusión incompleta del labio, incluyendo defectos del vermellón o porción cutánea del labio. El defecto puede ser medial o uni o bilateral. Su incidencia es de 1/1.000 en raza blanca, 2/1.000 en raza amarilla y 0,4/1.000 en raza negra. La fisura de labio es de etiología multifactorial y se destacan varios teratógenos relacionados con la misma: hidantoína, ácido valproico y trimetadiona; variaciones de la concentración de oxígeno; tabaco, alcohol; déficit de hormona de crecimiento y de hormonas hipotálamo-pituitarias; diabetes materna y déficit de folatos (346) (582). La malformación correspondiente a labio y paladar hendidados es más frecuente en varones que en mujeres (2:1). Su origen puede ser cromosómico, monogénico o multifactorial. Este defecto se relaciona con alteración de la migración de células de la cresta neural destinadas a la región de los procesos frontonasaes (346). El paladar hendido aislado es más frecuente que el labio hendido aislado y predomina en mujeres. Presenta microformas como úvula bífida e incompetencia palatofaríngea. Las fisuras de paladar también pueden ser submucosas y la importancia de su detección radica en su asociación con otras anomalías e insuficiencia velofaríngea (346).

Fisuras labio-alvéolo-palatinas uni y bilateral completas



Referencia: Fotografías de pacientes evaluados por el investigador

La etiología de las hendiduras orofaciales es heterogénea y para explicarla se postulan factores genéticos, ambientales y la interacción entre ambos. Entre los primeros se identifican 4 categorías de genes que son: genes expresados en un área particular del embrión o en un período particular del desarrollo del arco palatino (genes codificantes para los factores de crecimiento transformantes alfa y beta: TGF alpha, TGF beta 2, TGF beta 3); genes con actividades biológicas relacionadas pero sin involucramiento directo (gen para el receptor de ácido retinoico-RARA; para el receptor de la enzima MTHFR y para el receptor de ácido fólico-FOLR1); genes identificados en animales de experimentación (genes homeóticos MSX-1 y MSX-2) y genes involucrados en la interacción con el metabolismo xenobiótico como los del sistema de la citocromo P-450.

Entre los factores ambientales se destaca la deficiencia de ácido fólico y en correlación con esto, se comprobó relación entre hiperhomocisteinemia materna y aumento de riesgo para descendencia con hendiduras orofaciales (35) (447).

La suplementación vitamínica con ácido fólico se observa asociada a disminución de riesgo para hendiduras orofaciales en la descendencia (OR entre 0,5 y 0,73), como así también el consumo de cereal fortificado, que logra una disminución del 25 al 30% del riesgo para hendiduras orofaciales (247) (363) (564).

En contraposición con lo antedicho y a excepción de un único estudio realizado en población italiana (384), las investigaciones que hacen genotipificación para MTHFR no logran demostrar que la homocigosidad para la forma mutante de la enzima sea un factor asociado a aumento de riesgo para hendiduras orofaciales, como así tampoco que exista interacción entre el genotipo del niño y la suplementación vitamínica materna en relación con la ocurrencia del defecto (555) (560). Si bien la prevalencia de homocigosidad para la forma mutante de la enzima sería similar entre poblaciones por un lado y por otro entre grupos con hendiduras orofaciales y grupos controles, su importancia en cuanto a la aparición del defecto puede no ser la misma (413).

En ambos grupos del presente estudio se registraron 3 parientes con atresia intestinal y anal. Su relación con DCTN y su prevención mediante el uso de folatos, es sugerida por algunos autores, por lo que sería importante considerar si su presencia entre los parientes constituye un factor de riesgo para anomalías multifactoriales en general y DCTN en particular.

Entre las anomalías congénitas asociadas a atresia anal se destaca la ocurrencia conjunta de atresia anal, anomalía espinal, defecto de tracto urinario/renal y defectos genitales. Estos defectos están patogénicamente relacionados, tienen el mismo origen blastogénico y por lo tanto constituyen un defecto de campo del desarrollo (389).

De la misma manera que con las malformaciones multifactoriales antes mencionadas, se observa que la suplementación periconcepcional con ácido fólico disminuye el riesgo para ano imperforado (401).

En el grupo caso del presente estudio se registraron 2 parientes con onfalocele y uno con gastrosquisis, mientras que en grupo control ninguno presentó este tipo de malformación.

Onfalocele y gastrosquisis son anomalías congénitas de la pared abdominal. El *onfalocele* es la malformación más común de la pared abdominal, con una incidencia de 1/5.000 nacidos vivos. Se trata de una malformación del cordón umbilical, que ocasiona protrusión de vísceras abdominales a través del anillo umbilical dilatado, hallándose dicha "herniación" cubierta por membrana peritoneal o sus remanentes. En caso de grandes defectos, el saco peritoneal contiene parte o la totalidad de la glándula hepática (onfalocele con hígado extracorpóreo, de mal pronóstico), mientras que en los defectos de tamaño pequeño solamente contiene intestino o estómago (onfalocele con hígado intracorpóreo, de mejor pronóstico). La *gastrosquisis*, por su parte, es un defecto de la pared abdominal que no afecta la estructura del ombligo y generalmente se localiza a la derecha del mismo. También presenta protrusión visceral, pero las mismas quedan expuestas sin cubierta de membranas (120).

Onfalocele



Gastrosquisis



Referencia: *Fetal Pathology*. (1994). Keeling J. Churchill Livingstone. Pp. 96 y 94.

La herencia multifactorial ha sido descrita para los casos aislados en ambas malformaciones (120). El onfalocele a menudo se asocia con EMA, anomalías cromosómicas, principalmente trisomía 13 y 18 y con síndromes génicos como el de Becwith-Wiedemann y Simpson-Golabi-Behmel (189) (232). La gastrosquisis presenta menor asociación con otras anomalías y en su etiopatogenia tendrían mayor importancia factores ambientales como edad materna precoz, consumo de tabaco, cocaína y marihuana (167) (189) (232) (619).

Es conocida la asociación entre defectos de pared abdominal y defectos de miembros, entidad denominada "Limb Body Wall Complex " (LBWC) (75) (245) (330) (468). También es frecuente la asociación entre onfalocele y DCTN (75).

Limb body wall complex



Referencia: *Fetal Pathology*. (1994). Keeling J. Churchill Livingstone. Pp. 98

Es interesante notar que la asociación de onfalocele con distintos tipos de DCTN presenta clara variación geográfica y diferencias por género. Existe predominio femenino entre los casos de onfalocele asociado a DCTN, similar a la distribución por género para DCTN sin onfalocele; en cambio para onfalocele sin DCTN se observa predominio masculino. El onfalocele está más frecuentemente asociado con anencefalia combinada con espina bífida como así también con iniencefalia, mientras que su asociación con solamente espina bífida es poco frecuente. Es posible que la asociación onfalocele/DCTN represente una forma más severa de DCTN y además se destaca que cuando el DCTN asociado es espina bífida, generalmente existen otras malformaciones. En áreas de elevada prevalencia para DCTN no habría diferencias en cuanto a las características epidemiológicas de DCTN aislados y asociados, lo cual podría explicarse a partir de la participación etiológica de factores comunes, con las mismas variaciones geográficas, para ambas malformaciones. La suplementación vitamínica parece prevenir los DCTN y el onfalocele (75) (76).

Además de la asociación ya descrita de onfalocele y DCTN, existe un complejo malformativo específico que los asocia entre sí y con otras malformaciones congénitas. El mismo se denomina complejo OEIS y presenta: onfalocele-extrofia de cloaca-ano imperforado y defectos de columna vertebral. Su frecuencia es baja, de 1/200.000 a 400.000 embarazos únicos. Los posibles mecanismos embrionarios propuestos como causa de este síndrome son un defecto único de la blastogénesis temprana o un defecto de la migración mesodérmica durante el período de la "banda primitiva" (308) (342).

En el grupo caso 3 parientes tuvieron anomalías por reducción de miembros mientras que en el grupo control éstos fueron 7.

Se entiende por anomalía de miembro a la ausencia total o parcial del componente esquelético y/o del tejido blando de un miembro. El 50% de las mismas se presenta de manera aislada y la otra mitad asociada a anomalías de otras partes del esqueleto y de otros órganos y sistemas.

Su etiología y distribución indican que los mecanismos patogénicos que las originan son heterogéneos. Un tercio de las mismas surgiría por defectos mesoectodérmicos primarios; otro tercio, por privación vascular (defectos transversos) y el tercio restante por procesos neuropáticos (defectos longitudinales). Estos procesos pueden ser de causa genética o ambiental. Las noxas más frecuentemente asociadas a los mismos son talidomida, alcohol, warfarina, hidantoína, cocaína, diabetes materna y bandas amnióticas. Las disrupciones vasculares ocasionan malformaciones de miembros de localización distal y transversa, que pueden ser aisladas, asociadas a otras anomalías vasculares o formar parte del LBWC, este último asociado a defectos de pared abdominal y DCTN (270) (271) (364).

La incidencia general de este grupo de defectos es de 3 a 8/10.000 nacidos vivos. Es más frecuente la afectación de los miembros superiores, principalmente de manera unilateral derecha, con predominio masculino. Entre el 30 y 50% presenta otras anomalías asociadas (195) (293), siendo las más comunes las del sistema músculo-esquelético (20%), cabeza y cuello (15%), sistema cardiovascular (10%), gastrointestinal (10%) y génito-urinario (10%) (523).

Estudios experimentales sobre el factor genético causante de este tipo de anomalías demuestran que embriones mutantes para el gen del receptor I del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR-1) presentan anomalías de miembros, duplicación parcial del tubo neural y espina bífida. De lo anterior

se infiere que el gen de FGFR-1 tiene un rol activo en el proceso de neurulación y podría existir conexión entre sus vías de señal y el desarrollo de defectos de miembros y DCTN (160).

Entre los factores ambientales se destaca la diabetes materna. El 1% de los hijos de madres diabéticas presentan malformaciones de miembros; afectando más frecuentemente miembros inferiores y asociándose a defectos del desarrollo de la porción caudal de la columna vertebral y DCTN. Ejemplos clásicos de malformación de miembros inferiores en hijo de madre diabética son hipoplasia femoral focal y sirenomelia (30).

La asociación de anomalías de miembros con DCTN de tipo anencefalia no es frecuente. No obstante, se destaca que las mismas indicarían un trastorno muy temprano del desarrollo embrionario (blastogénesis), afectando la línea media del embrión (519).

La sirenomelia, reportada hace ya más de 450 años, es la forma más severa de displasia caudal y consiste en la fusión de los miembros inferiores en toda su extensión. Clásicamente se asocia a agenesia o displasia severa del tracto urinario y a veces a DCTN tipo espina bífida. En estos casos se observan además otras anomalías severas como agenesia sacra, atresia ano-rectal, agenesia renal, displasia renal quística, agenesia uterina y vesical, genitales externos ambiguos y arteria umbilical única (138) (393).

Sirenomelia



Referencia: Fetal Pathology. (1994). Keeling J. Churchill Livingstone. Pp.66.

No solamente se han reportado DCTN asociados a defectos por reducción de miembros, sino también a defectos por duplicación de los mismos. Tal es el caso de una duplicación completa de fémur izquierdo asociada a mielomeningocele lumbar, hemimelia ipsilateral de tibia, extrofia de cloaca, genitales ambiguos, ano imperforado y onfalocelo (21). También se han descrito miembros accesorios completos asociados a DCTN. En un comienzo este fenómeno fue interpretado como resultado de una separación muy temprana del miembro desde el mesodermo paraxial. Actualmente se sugiere que el crecimiento del miembro accesorio surgiría desde el blastema mesodérmico por desdiferenciación de las células de Schwann y de allí su asociación con DCTN (326).

Finalmente se destaca que la relación entre DCTN y anomalías por reducción de miembros también puede inferirse a partir de su prevención mediante suplementación vitamínica periconcepcional con ácido fólico. Este efecto protector se comprueba intensamente asociado a los defectos transversos de miembros, no así a los defectos longitudinales, sean estos pre o postaxiales. Además se observa tendencia decreciente de riesgo para todos los defectos transversos en la medida en que la suplementación multivitamínica se implementa más tempranamente (684).

En el grupo caso del presente estudio, hubieron 3 parientes con anomalías urinarias, mientras que en el grupo control, éstos fueron 2.

Las anomalías del tracto urinario representan el 35 al 45% de todas las malformaciones congénitas; se estima que ocurren en el 10% de la población general (78) (630) y frecuentemente se asocian a otras anomalías (529). La mayoría de las que se presentan de manera aislada son de herencia multifactorial (205).

Se destaca la heterogeneidad etiopatogénica de este grupo de malformaciones, pudiendo las mismas originarse en errores de la organogénesis (agenesia renal, quistes, anomalías ureterales, agenesia vesical, agenesia y atresia uretral, válvulas uretrales posteriores); de la migración y posición (riñón en herradura y riñón ectópico) o errores de tipo obstructivo (nefropatía por reflujo y quistes renales secundarios a obstrucción), siendo estos últimos los más frecuentemente asociados a DCTN (630).

Malformaciones específicas de la columna vertebral se asocian consistentemente con tipos característicos de malformaciones urinarias. Espina bifida abierta y oculta, agenesia parcial o completa del sacro, falla de segmentación uni o bilateral y vértebras en cuña no presentarían asociación frecuente con anomalías del tracto urinario (518) (608) (620) (678).

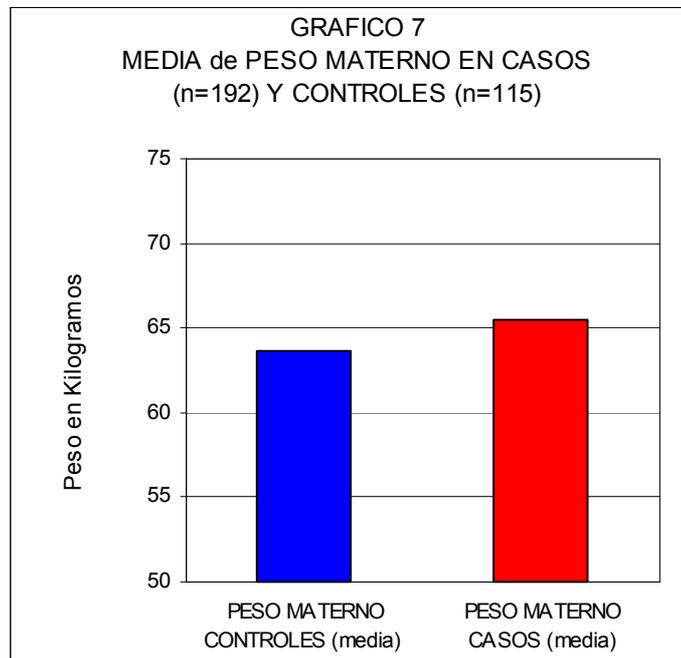
Finalmente, como punto de contacto entre DCTN y malformaciones de la vía urinaria, se destaca la posibilidad de reducir el riesgo para anomalías urinarias de tipo obstructivo, mediante la suplementación periconcepcional con ácido fólico (130).

2) VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD MATERNA DURANTE EL EMBARAZO

• PESO MATERNO

La media de *peso materno* en ambos grupos fue muy similar: 65,5 kg en el grupo de madres de casos y 63,6 kg en el grupo de madres de controles, llegando con los desvíos estándar a 53 y 78 kg y 49 y 77 kg respectivamente: (madres de casos: 65,5+-12,5) y (madres de controles: 63,6+-14,1). La diferencia entre los grupos no resulta estadísticamente significativa (prueba "t" de student; $p=0,343$).

El *peso materno* es una variable ambiental cuya evaluación es de utilidad para conocer el estado nutricional materno y la existencia de factores de riesgo relacionados con su exceso o defecto. Es frecuente la asociación entre desnutrición materna e hipoglucemia, carencia de nutrientes básicos para el desarrollo embrionario, retardo de crecimiento intrauterino, disfunción del sistema inmune y endócrino, como así también entre obesidad materna y diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y a veces *desnutrición subclínica*. Ambas situaciones, de obesidad y desnutrición, se relacionan en mayor o menor medida con aumento de riesgo para complicaciones del embarazo y parto y anomalías de tipo multifactorial (29) (51) (97) (255) (297) (345) (368) (374) (375) (406) (467) (525) (588) (590) (617) (647) (689).

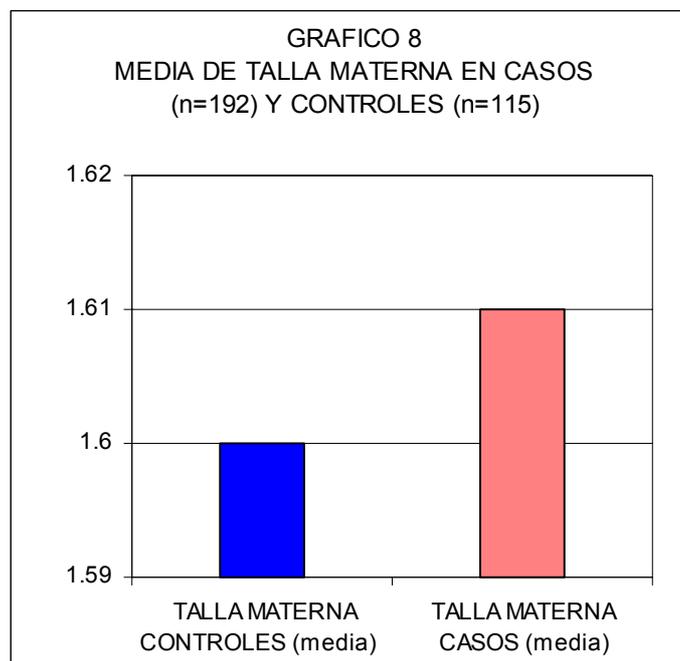


Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

- **TALLA MATERNA**

La variable *talla materna* también se evalúa en función del estado nutricional materno y por su relación con la evolución de los embarazos (216) (287) (313) (335) (567) (636).

La media para dicha variable fue muy similar en ambos grupos: 1,61 y 1,60 metros en madres de casos y madres de controles, respectivamente; llegando con los desvíos estándar a 1,54 y 1,68 metros para el primero y 1,53 y 1,67 metros para el segundo: (madres de casos: 1,61+0,07) y (madres de controles: 1,60+0,07). No se observa diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (prueba "t" de student; p=0,349).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

Con la información de *peso y talla maternos*, se calcula el *índice de masa corporal* (IMC). Este parámetro permite establecer existencia de sobrepeso, normopeso o bajo peso para la talla.

Sobrepeso y bajo peso corresponden respectivamente, al aumento y disminución de peso corporal por encima o debajo de un determinado valor límite, expresado en forma absoluta para la edad, como porcentaje de un peso teórico relativo a la edad o como índice de masa corporal (IMC). Se considera obesidad al aumento de grasa corporal (498).

Entre las madres de casos el IMC presenta como valores extremos 1,9 y 49,95 kg/m², siendo su media de 25,45 kg/m². Entre las madres de controles tiene como valores extremos 16,44 y 39,33 kg/m², siendo su media de 24,65 kg/m².

Numerosos trabajos comprueban asociación entre *sobrepeso materno* (IMC >29kg/m²) o *bajo peso materno* (IMC<20 kg/m²) y aumento de riesgo para complicaciones de embarazo y parto e inclusive mayor riesgo de malformaciones en la descendencia (567).

Cuadro 4
Distribución de madres de casos y de controles según IMC

IMC	Madres de casos (n=192)		Madres de controles (n=115)	
	Distribución Absoluta	%	Distribución Absoluta	%
Sobrepeso	34	17,7	19	16,5
Normopeso	144	75,0	74	64,3
Bajo peso	14	7,2	22	19,1
TOTAL	192	100,0	115	100,0

Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

Entre las madres de casos, 34 (18%) presentaron sobrepeso según este parámetro, 144 (75%) tuvieron peso normal y 7%, bajo peso. Entre las madres de controles, 19 (17%) tuvieron sobrepeso, 64%, peso normal y 19%, bajo peso. El OR para sobrepeso en relación a DCTN fue de 1,09 (95%IC; 0,56-2,11; p=0,912198), constituyendo aparentemente un débil FR para mielomeningocele en la descendencia, pero sin significancia estadística.

La importancia de esta "clasificación" de las madres de casos y de controles, en subgrupos con sobrepeso, normopeso y bajo peso, radica en la posibilidad de evaluar la relación de los mismos con la frecuencia de anomalías congénitas, principalmente las de tipo multifactorial, que serían según la literatura las asociadas al incremento o disminución del IMC.

Cuadro 5
Malformaciones en descendencia de madres de casos y de controles según IMC

Malformación/ IMC	Madres de casos (n=192)			Madres de controles (n=115)		
	Sobrepeso	Normopeso	Bajo peso	Sobrepeso	Normopeso	Bajo peso
Multifactorial	7 (43,7%)	40 (66,7%)	1 (14,3%)	8 (61,5%)	16 (40,0%)	3 (42,8%)
Otra malformación	9 (56,3%)	20 (33,3%)	6 (85,7%)	5 (38,5%)	24 (60,0%)	4 (57,2%)
Total malformación	16 (100,0%)	60 (100,0%)	7 (100,0%)	13 (100,0%)	40 (100,0%)	7 (100,0%)

Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

Al relacionar sobrepeso con anomalías multifactoriales en general, se obtiene un OR de 0,51 (95% IC; 0,16-1,59; p=0,3035140), constituyendo aquél un FP para la aparición de estas últimas, aunque sin significancia estadística.

Numerosos estudios, demuestran relación entre obesidad materna y aumento de riesgo para DCTN en la descendencia. Inclusive después del ajuste por otros factores de riesgo (edad materna, educación, consumo de tabaco y alcohol, enfermedades crónicas y uso de vitaminas), se observa que las mujeres obesas (IMC > 29 kg/m²) tienen un riesgo de casi el doble para descendencia con DCTN, principalmente para espina bifida. Además se comprueba que dicho riesgo aumenta de manera proporcional al incremento de IMC materno, ya que el bajo peso materno (IMC < 20 kg/m²) se observa como factor de protección para DCTN (324) (563) (654).

Por otra parte, el aumento de riesgo asociado a sobrepeso materno varía según el tipo de defecto: espina bifida abierta, OR=2.0; cerrada, OR=3.3; aislada, OR=2.2; no aislada, OR=1.9; alta, OR=4.5; baja, OR=1.9; abierta/aislada/alta, OR=7.1 y abierta/aislada/baja, OR=1.8. A lo que se agrega que el riesgo es más elevado para la descendencia de sexo femenino y para la descendencia de madres latinas (566).

También se sabe que factores genéticos asociados a obesidad (genes codificantes para Leptina: LEP y su receptor: LEPR), no se asociarían con aumento de riesgo para DCTN. Por lo tanto se supone que de intervenir factores genéticos serían otros diferentes los que establecen el contacto entre DCTN y obesidad o bien serían factores de tipo ambiental los que se relacionan con aumento de riesgo para DCTN en la descendencia de las madres obesas (561).

Si se considera que el IMC relaciona peso y talla maternos, se observa también aumento de riesgo para DCTN en madres de menor talla, aún cuando no sean obesas (567).

Se destaca que el aumento de riesgo para DCTN en la descendencia asociado al incremento del IMC, no disminuye con suplementación periconcepcional con ácido fólico (661).

Lo comentado hasta aquí para DCTN e IMC materno, también se comprueba para cardiopatías congénitas, como otro exponente de interacción entre factores genéticos y ambientales en el origen de anomalías de tipo multifactorial (654).

Más allá del IMC, la obesidad materna *per se* se relaciona con mayor riesgo para anomalías congénitas en general y DCTN en particular, debido a su frecuente coexistencia con diabetes gestacional. Se sugiere que obesidad y diabetes mellitus actúan sinérgicamente, ya que los riesgos más elevados se observan en madres obesas y diabéticas, en comparación a obesas no diabéticas y diabéticas no obesas (424).

Es importante aclarar que no necesariamente una mujer debe ser obesa o estar desnutrida para sufrir importantes carencias. De hecho existen deficiencias de nutrientes específicos (vitaminas y oligoelementos necesarios para el desarrollo del embrión) sin afectación del peso ni del IMC maternos, constituyendo situaciones de *desnutrición subclínica*. Por ejemplo la deficiencia de hierro produce anemia con complicaciones en la madre y en el feto (RCIU); la deficiencia de ácido fólico produce anemia, envejecimiento placentario, mayor tendencia a trombosis venosas y malformaciones congénitas (DCTN, anomalías de miembros, cardiopatías congénitas, labio y paladar hendido, malformaciones de la vía urinaria); la deficiencia de zinc se asocia a complicaciones del embarazo y parto, RCIU, anomalías congénitas, disfunción inmune y retraso madurativo; la deficiencia de yodo produce hipotiroidismo congénito y posible pérdida del embarazo o nacimiento pretérmino; la deficiencia de otros minerales, como magnesio, selenio, co_

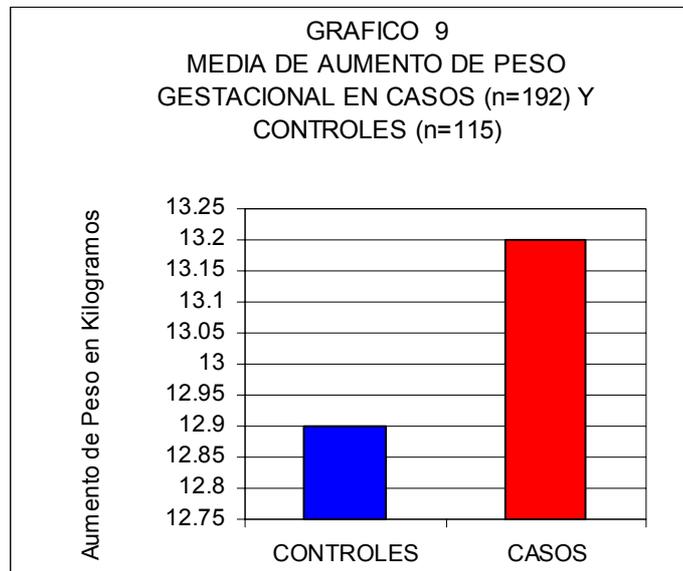
bre y calcio también se asocia a complicaciones del embarazo y desarrollo del recién nacido y del niño (40).

El zinc es un oligoelemento importante que actúa como cofactor en la síntesis del ADN. Su carencia durante el embarazo se asocia a malformaciones del sistema nervioso central, nacimiento postérmino y trabajo de parto prolongados, con riesgo para la salud fetal (284) (602). Más aún, en madres de niños con DCTN se observa disminución de los niveles séricos de zinc y aumento del mismo en folículos pilosos, lo que indicaría una anomalía en la disponibilidad o en el metabolismo del zinc en las madres de niños con DCTN (32) (178).

Algunos estudios demuestran que la deficiencia nutricional severa periconcepcional puede tener fuerte impacto en la ocurrencia de espina bifida en varones en comparación a mujeres. Posibles explicaciones incluyen "efectos sexo-específicos" de la desnutrición aguda prenatal en los índices de supervivencia pre y postnatal en individuos con defectos congénitos (63). También se observa asociación entre desnutrición materna o bajos IMC y defectos de la pared abdominal y se comprueba que por cada unidad de aumento del IMC, el riesgo para gastrosquisis disminuye un 11% (333).

- **AUMENTO DE PESO CON EL EMBARAZO**

La media de *aumento de peso durante la gestación* fue similar en ambos grupos: 13,2 kg en madres de casos y 12,9 kg en madres de controles, llegando con los desvíos estándar a 7,4 y 19 kg y 8,1 y 19,2 kg, respectivamente, lo cual constituye un aumento de peso moderado para embarazo de embrión único: (madres de casos: 13,2±5,8) y (madres de controles: 12,9±6,3). La diferencia entre los grupos no resulta estadísticamente significativa (prueba "t" de Student; p=0,743).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

El peso materno representa el estatus nutricional de larga data; mientras que el aumento de peso durante el embarazo representa el estatus nutricional del corto plazo. Ambos tienen influencias independientes pero acumulativas sobre el peso de neonato, lo que a su vez constituye el determinante más importante de morbilidad en el período neonatal (11) (168) (373) (638).

La ganancia de peso óptima en mujeres con peso pregestacional adecuado a su talla es de 9 kg; en las de bajo peso, es de 10 a 12 kg y en las que presentan sobrepeso, es de 8 kg (60) (250) (538) (540).

El aumento de peso gestacional también se relaciona con riesgo para DCTN. Se observa que las mujeres que aumentan menos de 10 kg, hasta el término, tienen mayor riesgo para descendencia con DCTN (OR=3,2), cifra que se eleva más aún en embarazadas que aumentan menos de 5 kg (OR=5,0). Dicho riesgo es más notable para anencefalia, pero aún así resulta significativo para espina bifida. La escasa información acerca de la ganancia de peso durante el embarazo temprano, sustentaría la hipótesis de que el escaso aumento de peso es consecuencia y no causa del DCTN (556).

• CONTROL PRENATAL

El control prenatal permite la identificación de factores de riesgo para la salud materno-fetal y constituye en este sentido una herramienta muy útil para la prevención primaria. Esta función del mismo se relaciona con situaciones "cotidianas" como el estilo de vida y la nutrición adecuada de la embarazada y con las patologías más frecuentes de la gestación como ser infecciones maternas, hipertensión arterial, diabetes gestacional, consumo de medicamentos y/u otras sustancias; situaciones todas, que deben tener diagnóstico oportuno acompañado de tratamiento y seguimiento adecuados (139). Por otra parte, el control prenatal permite realizar la detección temprana de defectos congénitos y en algunos casos, su reparación, actuando en este punto como herramienta de prevención secundaria.

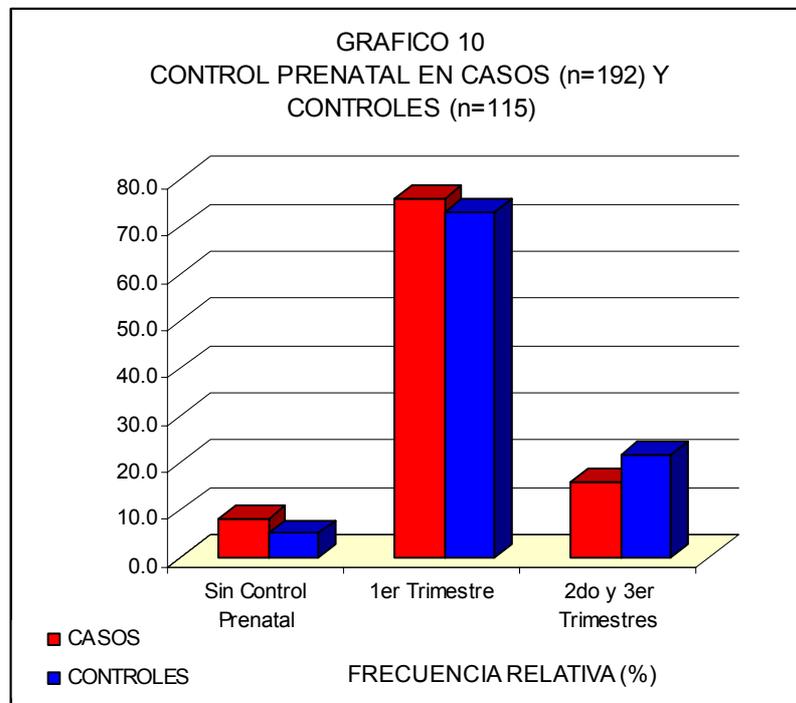
La valoración del control del embarazo en los grupos estudiados demostró que en términos absolutos y relativos predominaron los embarazos no controlados en el grupo de los casos, lo cual probablemente se relaciona con un menor nivel de educación para la salud en este grupo y/o accesibilidad restringida a los centros sanitarios para seguimiento prenatal. No obstante, al interior de cada grupo, la gran mayoría de los embarazos que sí se controlaron, lo fueron desde el primer trimestre.

Dentro del grupo de los embarazos controlados, 146 (76%) madres de casos y 84 (73%) madres de controles acudieron al obstetra desde el primer trimestre del embarazo. Entre estas cifras no hay diferencia estadísticamente significativa ($p=0,652$), siendo el OR para esta variable de 1,17 (95% IC; 0,67-2,05; $p=0,65230$). La presencia del control prenatal como FR podría deberse a:

- que se realiza tardíamente, en etapas del embarazo en que ya no es posible evitar situaciones indeseables.
- que las madres sin problemas durante el embarazo no acuden a la consulta médica con la misma frecuencia que las que presentan algún tipo de inconveniente. En los embarazos de productos con anomalías, las complicaciones son más frecuentes y por lo tanto se visitaría con mayor asiduidad al obstetra. Otro sería el planteo si se valorase únicamente el control prenatal "muy

temprano" o el asesoramiento preconcepcional, el cual debería encontrarse asociado con disminución de riesgo para DCTN.

Por otra parte y respecto de técnicas específicas para detección prenatal de DCTN, se destaca que las mismas deberían ser eficazmente utilizadas para el diagnóstico intraútero precoz, en pos de brindar a los padres la posibilidad de decidir acerca del futuro del embarazo, sea su decisión la interrupción o la continuación del mismo. Sobre todo en este último caso es de gran utilidad caracterizar lo más estrictamente posible al defecto, para procurar las condiciones más adecuadas para el nacimiento e inmediato tratamiento, tendientes a disminuir al mínimo las secuelas neurológicas (484). Los métodos habitualmente utilizados para detección prenatal de DCTN son *Alfa-fetoproteína* (546) y *Ecografía* (135).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

- **CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES**

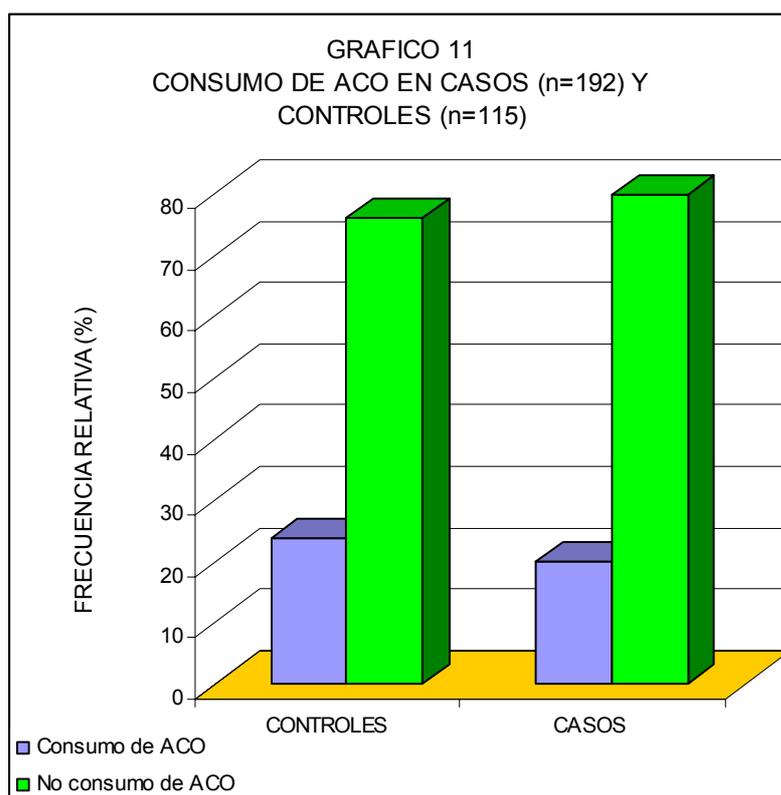
En cifras absolutas el consumo de anticonceptivos orales en meses previos al embarazo del producto participante del presente estudio, fue mayor en el grupo caso, en el que 46 madres (20%) consumieron ACO, en comparación con el grupo control en el cual 23 (24%) lo hicieron. Como se observa las frecuencias relativas son muy similares y no hay diferencia estadísticamente significati_

va ($p=0,409$), siendo su OR de 1,26 (95% IC; 0,69-2,31; $p=0,50735$). Su presencia como FR, coincide con lo descrito en la literatura.

Se destaca, en relación a la posible interferencia entre anticonceptivos orales y ácido fólico, que la mayoría de las investigaciones farmacológicas al respecto, recomiendan que en caso de consumir estrógenos o anticonceptivos orales, se aumente la dosis de ácido fólico ingerida (635).

En concordancia con lo antedicho algunos autores sugieren la asociación entre el uso de esteroides progestacionales y aumento de riesgo para DCTN, cardiopatías congénitas, anomalías de miembros, malformaciones genitourinarias y anomalías cromosómicas (294) (317) (349) (379) (389) (414) (470) (479).

También se sugiere que el riesgo de malformaciones en la descendencia dependería del momento de exposición al ACO y de esta manera, si el consumo se interrumpe un año antes de la concepción, no existiría riesgo aumentado; en cambio si la exposición continúa durante el embarazo, habría duplicación del riesgo para ciertas malformaciones, como algunas cardiopatías congénitas (61) (243) (286).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

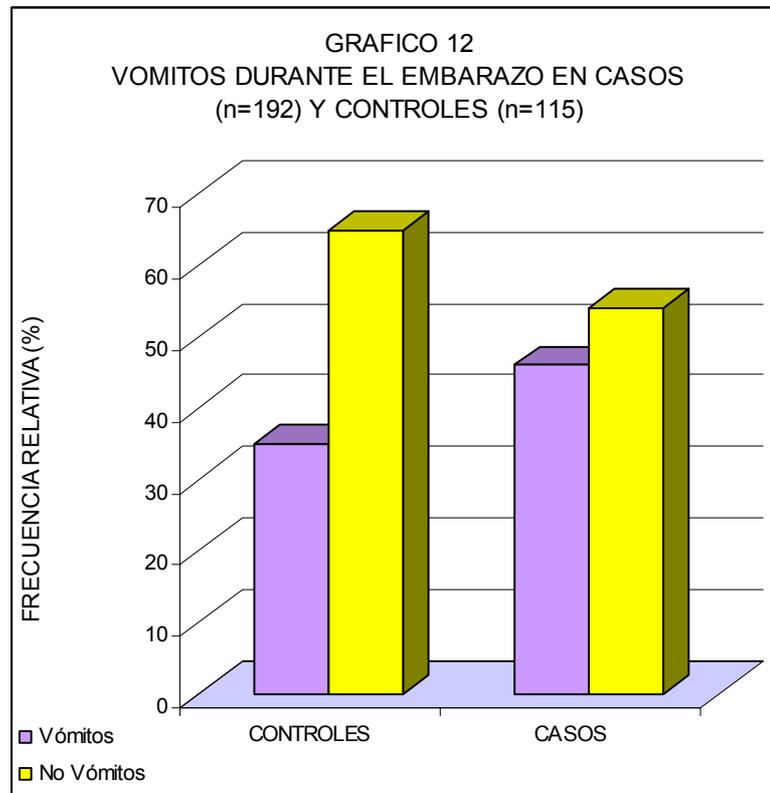
- **NAUSEAS Y VOMITOS DURANTE EL EMBARAZO**

En cifras absolutas los vómitos, particularmente los del primer trimestre, fueron más frecuentes en las madres de los casos (67 vs. 53); relación que se invierte al considerar las frecuencias relativas (35% y 46% respectivamente). La diferencia entre proporciones no resulta estadísticamente significativa ($p=0,073$), siendo su OR de 0,63 (95% IC; 0,38-1,03; $p=0,06800$).

La presencia de esta variable como FP coincide con lo referido por numerosos autores, según los cuales las náuseas y vómitos del primer trimestre se asocian a optimización del desarrollo placentario y disminución de riesgo para evoluciones "inconvenientes" del producto del embarazo, entre las cuales podría citarse la ocurrencia de malformaciones congénitas (49) (360) (639). Náuseas y vómitos, desencadenados por tiroxina y gonadotrofina coriónica humana, estimularían el crecimiento placentario y el desarrollo del embrión, gracias a la disminución de síntesis tisular materna (198) (408). También existiría relación directa entre náuseas matinales e IMC materno, observándose que aquéllas son más intensas en las madres cuyo IMC es más elevado y por lo tanto es necesaria una restricción más intensa de la ingesta, para reservar las hormonas anabolizantes (insulina y hormona de crecimiento) para placenta y embrión (277).

Una situación diferente corresponde a la persistencia de los vómitos durante toda la gestación o al desarrollo de hiperemesis gravídica; pero cabe destacar que ninguna de las madres del presente estudio sufrió tales complicaciones.

Para algunos autores, náuseas y vómitos se relacionarían con alteraciones metabólicas y nutricionales en madres gestantes, sobre todo primíparas jóvenes, con escasa ganancia de peso, intolerancia frente a diversos alimentos y particularmente a suplementos vitamínicos recomendados durante el embarazo (31) (59). El vómito frecuente y aún el solo estado nauseoso haría que la gestante, sobre todo durante los primeros meses, tenga una alimentación irregular, incompleta y de calidad dudosa (455) (508) (623). En aquellas pacientes en las que concomitantemente a los vómitos, se produce pérdida de peso y/o trastornos electrolíticos, la situación se transforma en un factor de riesgo para la madre y el feto, con posibilidad de retardo de crecimiento y anomalías fetales (31) (59) (229) (579) (657).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas de casos y controles. Años 1999-2001.

- **ANEMIA**

En cifras absolutas entre las madres de los casos se observó muy leve predominio de anemia (48 vs. 45); relación que se invierte al considerar las frecuencias relativas (25% y 39%). La diferencia de proporciones resulta estadísticamente significativa ($p < 0,014$), con mayor frecuencia de la patología entre las madres de los controles. El OR para anemia materna fue de 0,52 (95% IC; 0,31-0,88; $p = 0,01311$). La presencia de la variable como FP puede deberse a:

- que la entrevistada suponga que *"todas las embarazadas sufren anemia, entonces aunque no haya sido documentado yo también tuve anemia durante el embarazo"*
- que al sufrir anemia, la mujer embarazada acude con mayor frecuencia al control prenatal y a partir de esto realiza suplementación con hierro y probablemente también con ácido fólico, lo que resulta beneficioso para el embarazo. Por lo tanto, lo que podría explicar este hallazgo, es que la anemia materna trae aparejados otros factores que en realidad son de protección y presentan a la anemia como si también lo fuera.

Las anemias durante el embarazo pueden ser "relativas" o "absolutas". La *relativa* o *fisiológica* se produce por hemodilución; se instala hacia la mitad de la gestación; favorece la irrigación del producto del embarazo, disminuye el riesgo de trombosis placentaria y actúa como factor de prevención de hipovolemia en caso de hemorragia. La *anemia absoluta*, en cambio, corresponde a

la disminución real de la masa eritrocitaria y de la hemoglobina; las reducciones severas de ésta última afectan al feto por disminución del aporte de oxígeno (184), pueden asociarse a aborto espontáneo, parto pretérmino, bajo peso, RCIU y muerte fetal (427) (428) (521) (575).

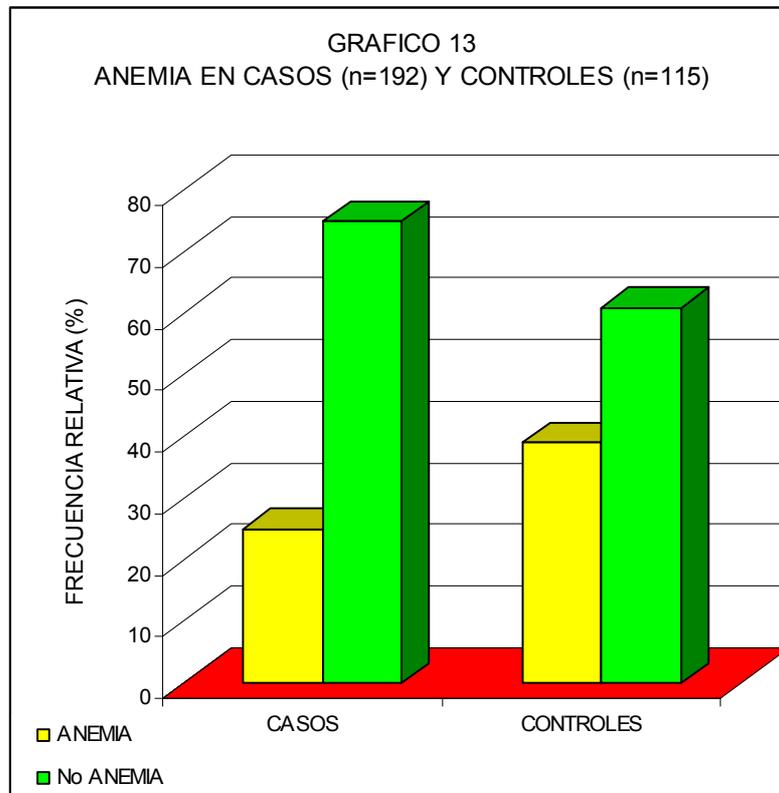
La anemia se relaciona frecuentemente con *déficit de hierro y ácido fólico*, encontrándose aumentado el requerimiento de ambos durante el embarazo (498). El 75% de las anemias absolutas en embarazadas se deben a *deficiencia de hierro* (400) y afectan el crecimiento y desarrollo fetales (217). Generalmente la anemia ferropénica se asocia a HTA gestacional, siendo muy frecuente en estos casos el nacimiento de niños con RCIU o pretérminos (314).

En Argentina, investigaciones realizadas por CESNI demuestran que la ingesta de hierro es deficiente en todas las edades. La prevalencia de anemia en embarazadas es de 38,6%. El 67,6% de las mismas presenta indicadores de deficiencia de hierro y además entre las embarazadas anémicas ferropénicas, el 65% presenta disminución de folatos plasmáticos. Por otra parte entre las embarazadas anémicas no ferropénicas, el 43% presenta niveles bajos de folatos plasmáticos. La prevalencia de deficiencia de folatos en la población total de embarazadas es de 45,7%, siendo de 59,2% en la subpoblación de embarazadas anémicas vs. 37,2% en las no anémicas (498).

La anemia por *déficit de ácido fólico*, a veces coexiste con déficit de vitamina B12 (en este caso se produce *anemia perniciosa o megaloblástica*, que presenta signos polineuríticos como rasgo distintivo). Su frecuencia no es elevada (20% de todas las anemias), pero en conjunto con anemia ferropénica abarcan el 95% de las anemias absolutas del embarazo (490). La causa más frecuente de déficit de ácido fólico corresponde a la ingesta dietaria insuficiente, motivo por el cual es frecuente en adolescentes, indigentes, pacientes con infecciones crónicas, madres multíparas y mujeres con intervalos intergestacionales cortos (menores a un año) (217).

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble del grupo B que participa en la síntesis de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y en el metabolismo de la homocisteína (123) (559). Su déficit produce disminución de las síntesis nuclear y proteica necesarias para la proliferación celular, teniendo repercusión materna, placentaria (envejecimiento y desprendimiento placentario) y embrionaria o fetal (RCIU, nacimiento pretérmino, embriopatías por déficit de proliferación celular como ser hendiduras orofaciales, DCTN, deficiencias de extremidades, cardiopatías congénitas de conotronco y malformaciones obstructivas de vía urinaria) (54) (130) (550) (564).

Finalmente se destaca que la anemia por *deficiencia de zinc* no es frecuente durante el embarazo, excepto en mujeres vegetarianas, alcohólicas o que ingieren agentes quelantes, diuréticos, antimetabolitos o anabólicos, no obstante se la menciona por su asociación a anomalías congénitas en la descendencia, entre ellas DCTN (217).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

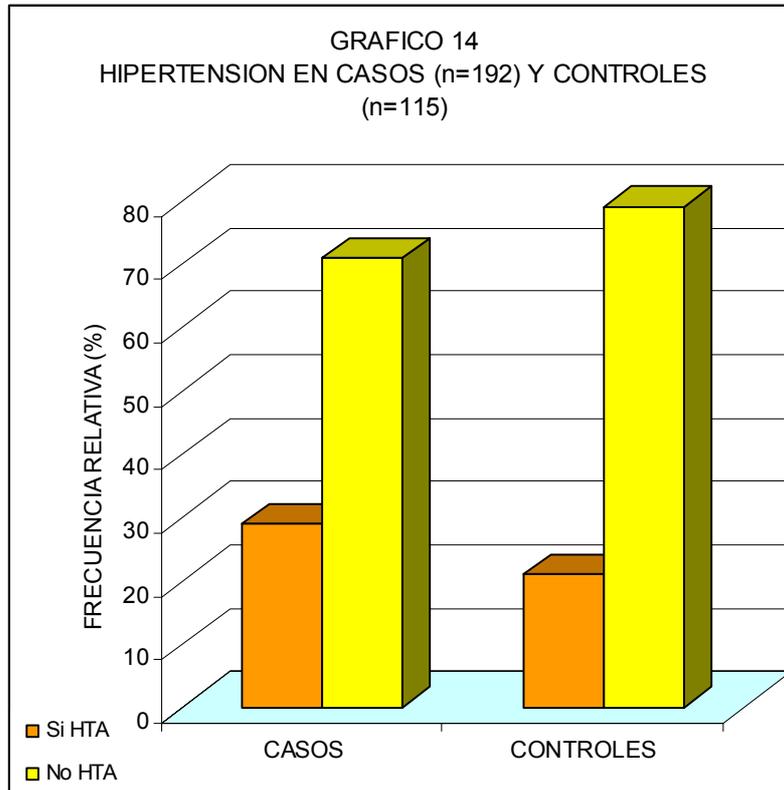
• HIPERTENSION ARTERIAL GESTACIONAL

Se aclara que para esta variable y en general para las relacionadas con "situaciones patológicas transitorias o factores de riesgo", debe considerarse el *sesgo de recuerdo*. El mismo se refiere al hecho que las personas afectadas por un problema de salud tienen mayor recuerdo y/o registro de los probables factores de riesgo, en comparación a las personas sanas que actúan como controles. Lo opuesto ocurriría con los individuos de la población general, los cuales olvidan o no registran acontecimientos o exposiciones relacionadas (340).

Entre las madres de los casos, 56 (29%) refirieron HTA gestacional, mientras que entre las madres de controles, 24 (21%). La diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p=0,158$), siendo el OR de 1,56 (95% IC; 0,87-2,80; $p=0,14190$).

La presencia de esta variable como FR, coincide con lo referido en la literatura. La *hipertensión arterial gestacional* se asocia a hipoperfusión fetal por anomalía placentaria, RCIU y aumento de riesgo de muerte perinatal. Además, tiene importancia como factor de aumento de riesgo vascular y cardiovascular. Su acción se ve agravada porque la frecuentemente concomitante disminución de folatos, se acompaña de aumento de homocisteína, lo que genera un círculo vicioso que origina lesión del endotelio vascular, problemas trombóticos, enfermedad coronaria, IAM y ACV por una

parte y por otra, aumento de riesgo para malformaciones de tipo multifactorial, entre ellas DCTN, en la medida en que los niveles de folato permanecen bajos, la placenta sufre daño vascular y el embrión no puede lograr un desarrollo y crecimiento adecuados (65) (622).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

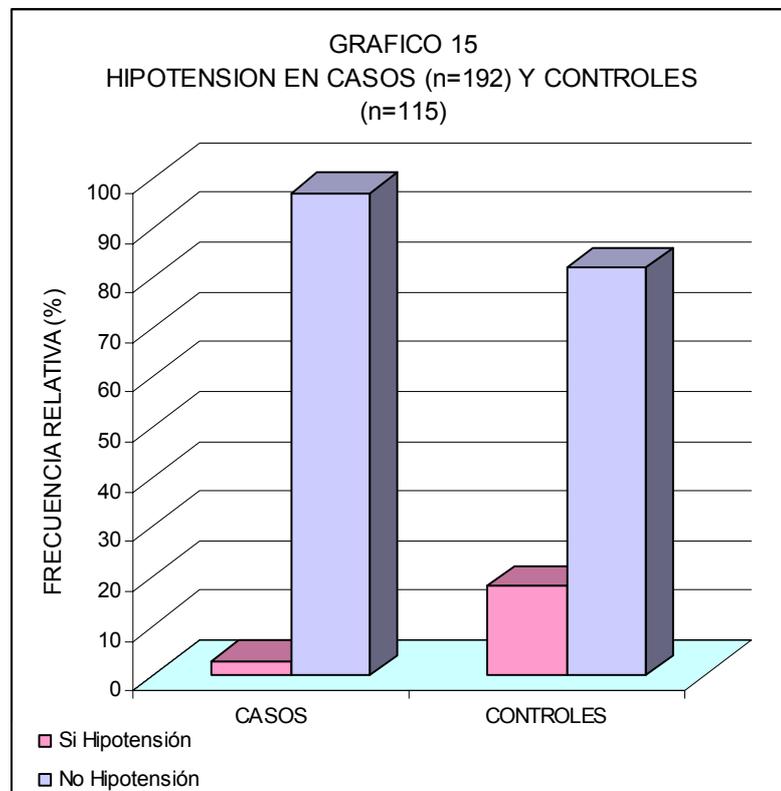
- **HIPOTENSION**

La *hipotensión* fue más frecuente en términos absolutos y relativos entre las madres de los controles. En este grupo 21 madres (18%), refirieron hipotensión durante el embarazo mientras que, entre las madres de los casos, éstas fueron 6 (3%). La diferencia resulta estadísticamente significativa ($p < 0,001$), siendo el OR para esta variable de 0,14 (95% IC; 0,05-0,39; $p = 0,00001$).

Parece improbable que la hipotensión materna, factor que diversos autores asocian a malformaciones por hipoflujo sanguíneo, constituya un FP para DCTN. Una posible explicación para este hallazgo, sería que la variable haya sido "poco estricta en su caracterización", es decir, que se hayan referido como episodios de hipotensión materna a situaciones de fatiga, malestar o astenia, frecuentes durante el embarazo. Esto se vería ratificado por el hecho que ninguna de las madres entrevistadas refirió valores precisos de hipotensión arterial, ni situaciones de las que se podría inferir una hipotensión franca, como ser lipotimia, distonía neurovegetativa o situaciones de mayor

gravedad como hemorragia, shock hipovolémico o síncope; a lo anterior se agrega que tampoco madre alguna, refirió tratamiento para hipotensión arterial.

Tanto la hipotensión materna como la medicación antihipertensiva, se asocian a malformaciones congénitas originadas por hipoflujo sanguíneo, como ser malformación de extremidades con hipoplasia de dígitos u ortijos, defectos transversos y asimetría de miembros, artrogriposis, FLAP, daño renal hipoxémico, encefalopatía hipóxico-isquémica y en algunos casos síndromes específicos como el síndrome de Poland, caracterizado por: hipoplasia o aplasia unilateral del músculo pectoral mayor, simbraquidactilia de miembro superior ipsilateral, más frecuente del lado derecho y atribuido a defecto de perfusión de la arteria subclavia (13) (117) (145) (177) (195) (208) (276) (293) (370) (434).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

• HIPERTERMIA

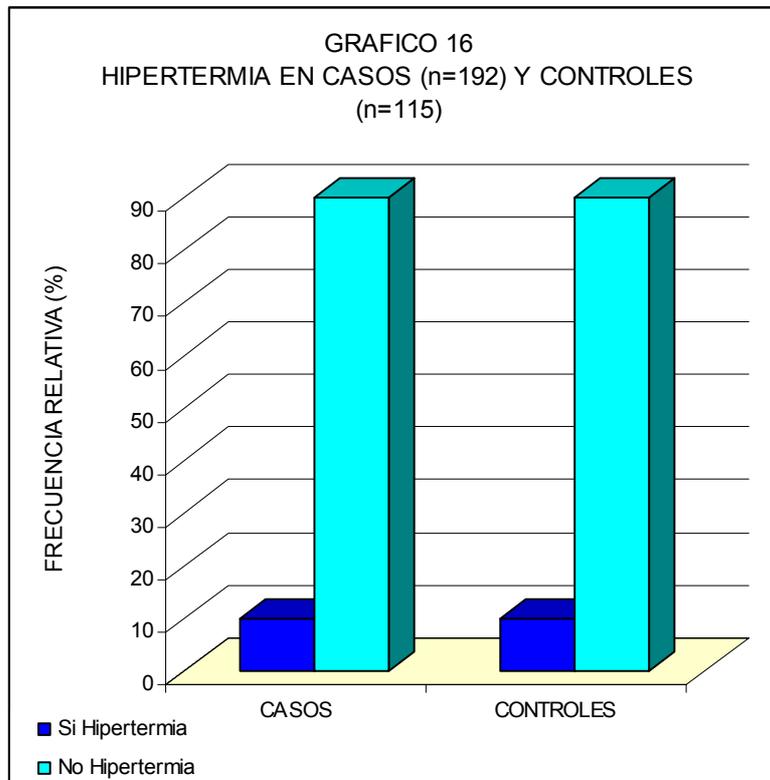
Entre las madres de los casos, 19 (10%) refirieron *hipertermia* durante el embarazo; mientras que así lo hicieron 12 (10%) de las madres de los controles. La diferencia de proporciones no resulta estadísticamente significativa ($p=0,844$), siendo su OR de 0,94 (95% IC; 0,41-2,16; $p=0,96490$). Este último valor, cercano a la unidad y su falta de significancia estadística, hacen que el efecto protector de la variable sea considerado insignificante. La presencia de hipertermia como débil FP, podría deberse a la escasa especificidad o estrictez en su diagnóstico, ya que la mayoría de

las madres que refirieron hipertermia durante el embarazo, no pudieron precisar la temperatura en grados y sólo dieron una idea aproximada de su duración. En otras palabras, para variables como ésta, el *sesgo de recuerdo* puede tener mucha influencia en la consideración de la fidelidad del dato.

Se destaca que ante situaciones de hipertermia comprobada, lo descrito en la literatura, es la asociación a un aumento de riesgo para anomalías congénitas graves. La temperatura corporal por encima de 39°C durante el primer trimestre del embarazo se asocia con DCTN y otras anomalías congénitas en la descendencia (222). Para algunos autores, el 10% de los DCTN tendría como antecedente algún episodio de hipertermia durante las etapas más tempranas de la gestación, siendo los momentos de mayor vulnerabilidad, el de profundización del surco neural y el de cierre del tubo por fusión de los rodetes neurales (412) (558) (581) (651).

Se aclara que los efectos teratogénicos de la hipertermia, no producen un único síndrome malformativo, sino diferentes hallazgos patológicos según el estadio de morfogénesis. Sus efectos se extienden hasta la semana 18 de gestación, ocasionando anomalías oculares, hipoplasia mediofacial y trastornos neurológicos diversos (572). Tales efectos se explicarían a través de tres mecanismos principales que son: muerte selectiva de la células en división (por interferencia con los mecanismos de reparación del ADN, interferencia con la mitosis y la replicación del DNA); desviación de la síntesis proteica a proteínas de shock térmico (lo que confiere termoestabilidad a las células y resistencia al stress y demás noxas, pero interfiere con la diferenciación de células embrionarias y fetales) y efectos aditivos o sinérgicos con otros potenciales teratógenos como radiaciones ionizantes (en el caso de aumento de temperatura corporal por exposición solar) o drogas (fenitoína) (191) (425).

En contraposición a lo antedicho, algunos autores reportan extensos estudios sobre hipertermia materna debida a patologías infecciosas o exposición a baño sauna, en los que no se comprueba aumento de riesgo para DCTN (95).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

• INFECCIONES

Entre las madres de los casos, 165 (86%) refirieron no haber sufrido ningún tipo de infección durante el embarazo, mientras que entre las madres de los controles, las que no tuvieron infección de ningún tipo fueron 77 (67%), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

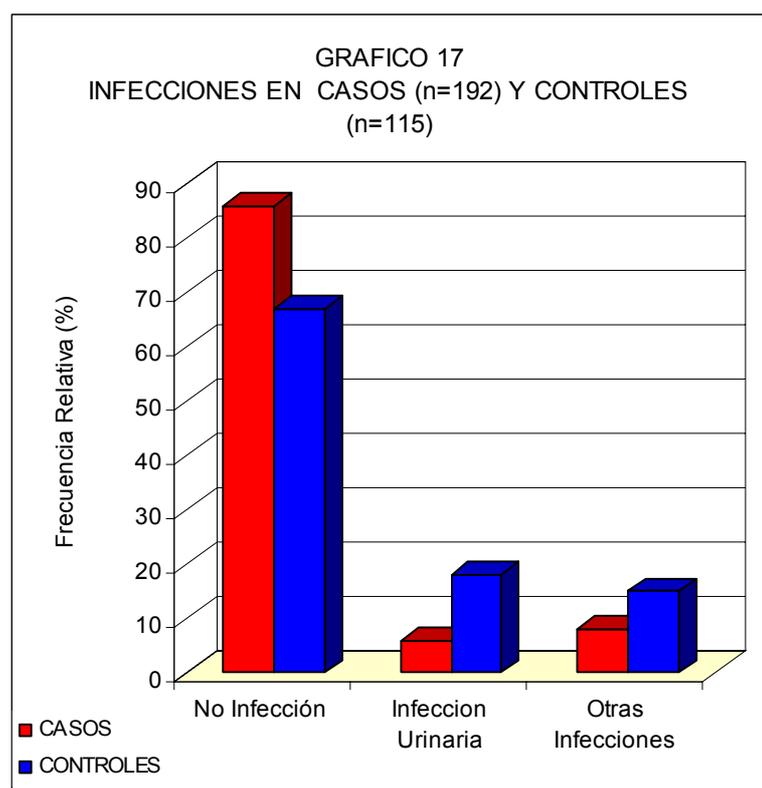
Por otra parte, el OR para el antecedente de *infección durante el embarazo* fue de 0,33 (95% IC; 0,18-0,60; $p = 0,00014$). Si bien las infecciones durante la gestación, constituyen una situación que, sin el manejo adecuado, pueden perjudicar la salud materno-fetal, por compromiso del estado general materno, hipertermia, hiporexia, consumo de antibióticos, antipiréticos y otras medicaciones (243) (338) (378) (486) (675); a lo que podría agregarse el hecho que muchas de ellas producen efectos teratogénicos marcados en el embrión (rubeola, citomegalovirus, parotiditis, toxoplasmosis, etc.) (234) (378), en el presente estudio, la presencia del antecedente de infecciones durante el embarazo, como FP podría deberse a sobrediagnóstico de las mismas o a la ocurrencia de infecciones de poca importancia clínica y no relacionadas con aumento de riesgo para DCTN.

Entre las madres con infecciones durante el embarazo, se destacó el grupo de las que sufrieron infecciones urinarias (IU). Entre las madres de los casos, las mismas fueron 12 (6%) y entre las madres de los controles, 21 (18%), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,002$), con un OR de 0,30 (95% IC; 0,13-0,67; $p = 0,00194$).

La IU constituye un motivo de consulta muy frecuente durante el embarazo (57). Las madres con este tipo de problema realizarían controles prenatales más frecuentes, que sirven para prevenir muchas otras complicaciones. Las IU se tratan y se curan durante el embarazo sin producir necesariamente daño al producto del mismo. De esta manera y al igual que lo observado para *anemia materna*, aunque estas situaciones patológicas entrañan cierto riesgo para el embarazo, en definitiva, constituirían "anzuelos" para lograr un control médico más frecuente y hasta de "naturaleza preventiva" sobre otros factores de riesgo.

Sin embargo, para algunos autores las IU serían responsables de nacidos pretérminos y de bajo peso para la edad, principalmente en caso de pielonefritis y/o coexistencia con HTA (104) (181) (230) (302) (435) (474). No obstante otros autores niegan dicha asociación (312) (474) (674).

También se destaca la relación entre IU y aumento de riesgo para malformaciones congénitas entre las que sobresalen los defectos de fusión de línea media dorsal: mielomeningocele, anencefalia e hidrocefalia (518).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

- **DIABETES**

En ambos grupos se registró muy baja frecuencia de diabetes gestacional (DBTG) y no hubo ninguna madre diabética fuera de los embarazos. Entre las madres de los casos, 4 (2,1%) refirieron DBT durante el embarazo del propósito participante del estudio y entre las de los controles, 2 (1,7%). Esta diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p=0,856$), siendo su OR de 1,20 (95% IC; 0,19-9,61; $p=0,82970$).

La presencia de esta variable como FR, es bastante previsible. La DBTG es una de las enfermedades maternas con mayor afectación del desarrollo embrionario y crecimiento fetal. La misma se considera según sea o no previa al embarazo y se designa como *diabetes mellitus pregestacional* y *gestacional*, respectivamente. La mortalidad perinatal en descendencia de mujeres diabéticas bien controladas es del 4%, cifra que aumenta al 17% en casos de control inadecuado, aún sin anomalías fetales (161).

Las malformaciones congénitas son la primera causa de muerte entre los niños de madre diabética. Su riesgo para las mismas es tres o cuatro veces más elevado que en la población general (98) (315) (328) (433) (477) (600).

La patogenia del aumento de malformaciones congénitas producidas por la DBTG tendría como posibles causas: hiperglucemia, hipoglucemia, hiperinsulinismo fetal, enfermedad vascular útero-placentaria y cierta predisposición genética a las malformaciones. Por este motivo tanto hiper como hipoglucemia deben estar bajo control desde etapas muy tempranas e inclusive preconcepcionalmente (22) (162) (196) (215) (476) (485). La insulina también actuaría como teratógeno en embriones genéticamente susceptibles y está demostrado que la misma enlentece notablemente la proliferación celular neuroectodérmica y el cierre del tubo neural, ocasionando exencefalia (99) (109).

Los patrones de malformaciones más característicos son: cardiopatías congénitas de tipo hipertróficas, deformidades musculoesqueléticas, regresión caudal y anomalías del sistema nervioso central principalmente DCTN. Otras complicaciones asociadas son: asfixia y accidente de parto por macrosomía fetal, síndrome de distress respiratorio por inmadurez pulmonar, hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperbilirrubinemia, policitemia y trombosis de venas renales (30) (109) (504).

Los hipoglucemiantes orales también producirían malformaciones congénitas características como ser: anomalías del pabellón auricular, hiperbilirrubinemia, policitemia, hiperviscosidad e hipoglucemia prolongada severa (485).

- **EPILEPSIA**

Entre las madres de los controles no se registraron madres epilépticas, mientras que entre las de los casos hubieron 5 madres epilépticas (2.6%), medicadas durante el embarazo. Entre ellas, dos recibieron carbamazepina; una, carbamazepina y difenilhidantoína; otra, ácido valproico y la última, fenobarbital.

La epilepsia es una enfermedad materna frecuentemente asociada a malformaciones congénitas. El 16 al 45% de las mujeres epilépticas, experimenta aumento de la actividad comicial durante el embarazo (27) (319) (437) (465), siendo el no cumplimiento del tratamiento una de sus principales causas. Las complicaciones más frecuentes de las convulsiones son hemorragia materna, toxemia, complicaciones del trabajo de parto, nacimiento pretérmino, neonatos de bajo peso, hipoxia y aumento de la mortalidad perinatal (39) (259) (305) (306) (437).

Las convulsiones más deletéreas para el producto de la gestación son las de tipo tónico-clónico (319) (690). Está comprobado que existe mayor índice de malformaciones congénitas en la descendencia de pacientes con convulsiones mal controladas, lo que indica que las mismas son teratogénicas independientemente de su tratamiento (473).

Por otra parte, las drogas anticonvulsivantes son altamente teratogénicas, sobre todo en tratamientos prolongados, desde etapas tempranas del embarazo y como politerapia. Sus efectos son diversos y cada anticonvulsivante produce una embriopatía característica. Por ejemplo, el uso de fenitoína se asocia con microcefalia, retardo mental, hipoplasia ungueal, cardiopatía congénita y labio y paladar hendidos; mientras que el uso de ácido valproico aunque también se asocia con anomalías menores, lo hace más frecuentemente con mielomeningocele (34) (199) (264) (298) (306) (357) (398) (399) (586). Además todos ellos se asocian a aumento de riesgo para anomalías multifactoriales, principalmente DCTN (259) (357) (440) (444) (690).

Síndrome de Hidantoína Fetal - Síndrome de Valproato Fetal



Referencia: *Color Atlas of Congenital Malformation Syndromes*. (1996)
Baraitser M. and Winter R. Mosby-Wolfe (eds). Pp. 215-216.

En contraposición a lo antes mencionado, se destaca el estudio de Bertollini, que demuestra que no existiría aumento de riesgo para malformaciones en la descendencia de madres que reciben una única droga anticonvulsivante, en dosis moderadas (34).

Sin embargo, está ampliamente comprobada la asociación entre carbamazepina y aumento de riesgo para espina bífida (292), como así también la de ácido valproico con DCTN, anomalías craneofaciales, defectos esqueléticos, defectos por reducción de miembros, anomalías cerebrales, cardiopatías congénitas y anomalías urogenitales (554).

También está demostrado que la exposición fetal a ácido valproico en conjunto con carbamazepina aumenta el riesgo para DCTN. Para espina bífida, el mismo sería de 1 a 2%, cercano al riesgo de recurrencia en familias donde ya existe un individuo afectado. No se conoce la eficacia del efecto protector del ácido fólico en mujeres medicadas con estas drogas, pero así como el riesgo en estas pacientes equivale al riesgo de recurrencia, también la dosis recomendada para su suplementación sería la utilizada para evitar aquella, es decir 4mg/día, desde un mes antes de la concepción y por lo menos hasta completar el primer trimestre (131).

Respecto de la asociación de fenitoína y carbamazepina se comprueba aumento de riesgo para anomalías menores (hipertelorismo, frente alta y prominente, hipoplasia malar, epicanto y micrognatia) (449).

Según algunos autores la difenilhidantoína tiene un 10% de riesgo para complicaciones del embarazo y parto y niños con malformaciones; la carbamazepina menor al 10% y el ácido valproico, en cambio, ocasiona un aumento de 3 veces para DCTN y otras anomalías congénitas. No obstante, se destaca que con buen manejo médico del embarazo de la madre epiléptica, aproximadamente el 90% de los niños expuestos a anticonvulsivantes intraútero no presentarían evidencia de teratogénesis (70).

Son de gran interés los estudios realizados por Arpino y por Danielsson. El primero establece asociación de espina bífida con ácido valproico; de hendiduras orales con fenobarbital y metilfenobarbital; de cardiopatías congénitas con fenobarbital, metilfenobarbital, ácido valproico y carbamazepina; de hipospadias con ácido valproico y de pencefalia y otras anomalías específicas del cerebro, de la cara, coartación de aorta y defectos por reducción de miembros con ácido valproico (16). El segundo estudio demuestra que la fenitoína produce defectos digitales distales similares a los ocasionados por vasodilatadores (nifedipina), cuyo mecanismo subyacente correspondería a una respuesta fetal hipóxica, secundaria a hipotensión materna y disminución del flujo sanguíneo útero-placentario, lo que sugiere que la teratogenicidad de la fenitoína surgiría de una acción cardiodepresiva sobre madre y feto con disminución marcada del flujo útero-placentario (145).

Uno de los mecanismos a través de los cuales se explicaría el efecto teratogénico de los anticonvulsivantes se relacionaría con el metabolismo de los folatos (148) (259) (289). Esto se comprueba mediante los numerosos estudios que demuestran que los tratamientos de larga data con drogas antiepilépticas disminuyen los niveles de folato sérico y eritrocitario (147) (148) (157) (429) (448) (456). Los efectos antifolato de fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina y ácido valproico han sido ampliamente probados (252) (506) (626). Las pacientes tratadas con politerapia muestran niveles significativamente más bajos de folato sérico y eritrocitario en comparación a las que reciben tratamiento con monodroga (148) (149) (150). Las mujeres que recibieron fenitoína y fenobarbital o primidona, con o sin otro antiepiléptico, tuvieron los niveles más bajos de folatos, mientras que las que recibieron otros tipos de antiepilépticos en monoterapia no tuvieron entre sí variaciones significativas en los niveles de folato (132) (133).

Se proponen varios mecanismos para explicar este efecto, como ser: disminución de la absorción intestinal del folato, inducción enzimática de vías metabólicas relacionadas con utilización del mismo (utilización del folato como cofactor en el metabolismo de los antiepilépticos); interferencia con el folato a nivel enzimático; aumento de su catabolismo y aumento de su excreción urinaria (36)

(331) (656). Se comprobó reducción de los niveles de MTHFR en roedores tratados con dosis teratogénicas de fenitoína (36) (331).

Por otra parte existiría diferente susceptibilidad genética a los DCTN inducidos por ácido valproico, teniendo los individuos menos susceptibles, actividad enzimática suficiente para mantener el metabolismo del folato dentro de límites normales, aún en presencia de ácido valproico. En general, la administración de ácido fólico antes y después de la dosis teratogénica de ácido valproico se asocia con disminución significativa de la incidencia de exencefalia inducida por este antiepiléptico (621).

• OTRAS ENFERMEDADES MATERNAS

Considerando las *otras enfermedades maternas* (que excluyen HTA, enfermedad coronaria, IAM, ACV, várices de MMII, DBT y epilepsia) hubieron entre las madres de los casos, 6 madres con asma; 3 con enfermedad de Chagas con afectación cardíaca; una con déficit de proteína "S" (enfermedad trombotica venosa) y una con miastenia gravis, artiritis reumatoidea y LES. Entre las madres de los controles, se registraron 2 madres con enfermedad de Chagas con afectación cardíaca y una con asma.

Al comparar la proporción de *madres sin otra enfermedad durante el embarazo*, entre las madres de los casos (87%) y de los controles (86%), la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p=0,784$).

Por otra parte el OR para *otras enfermedades maternas* fue de 2,27 (95% IC; 0,57-10,49; $p=0,3241839$). La presencia de esta variable como FR, coincide con lo reportado en la literatura, según la cual existen enfermedades maternas que presentarían asociación con aumento de riesgo para descendencia con DCTN. Las mismas corresponden a enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares y enfermedades renales (431).

El efecto de la enfermedad cardiovascular materna sobre el embrión, depende de la patología específica padecida por la mujer. Por ejemplo, la hipoxemia origina disminución del oxígeno proporcionado al feto; la insuficiencia cardíaca congestiva disminuye la perfusión placentaria y su función; las arritmias producen interrupción del ritmo cardíaco normal sobre la placenta y el feto. En general las cardiopatías cianóticas son las que tienen mayor efecto sobre el feto y sobre la salud materna. Las principales dentro de este grupo son tetralogía de Fallot, atresia tricuspídea, estenosis pulmonar, anomalía de Ebstein y trasposición de grandes vasos (343) (571). Complicaciones frecuentes son RCIU, bajo peso, nacimiento pretérmino y aborto espontáneo (246) (445) (571) (593) (666) (571) (665) (666). Por otra parte, las embarazadas con cardiopatías acianóticas (ductus arterioso persistente, defecto de tabique auricular o ventricular) toleran adecuadamente el embarazo; no obstante lo cual, el índice de pérdida fetal es más elevado que en población general (666). La revisión de Arias y Pineda refiere un índice de mortalidad perinatal del 31% y materna del 20% (14) (571). También se observa elevada frecuencia de cardiopatía congénita en los hijos de estas madres (26%) (14).

Otro punto importante en el caso de embarazadas cardíopatas es el efecto de la medicación sobre el feto. Los glucósidos digitálicos no tendrían efectos teratogénicos, como así tampoco los antagonistas beta, aunque sí producen hipoglucemia, depresión respiratoria, bradicardia y RCIU

(108) (231) (300) (411) (497). El uso de diuréticos durante el embarazo debe restringirse a los casos de máxima necesidad ya que afectan adversamente al feto (627). Los agentes antiarrítmicos pueden producir acidosis fetal. Específicamente, los antiarrítmicos de clase III (almokalante, dofetilida e ibutilida) producen un espectro de malformaciones en estudios experimentales, muy similares a los de la fenitoína (muerte embrionaria, bajo peso, anomalías digitales distales, hendiduras orofaciales y cardiopatías congénitas) (146). La quinidina, en cambio sería una droga segura durante el embarazo (170) (271).

Algunas pacientes tratadas quirúrgicamente por valvulopatías requieren tratamiento de por vida con anticoagulantes. Las secuelas maternas y fetales debidas a este tipo de tratamiento son notables (aborto espontáneo, hemorragia y muerte fetal, además de anomalías congénitas características) (82) (237) (244) (281) (592).

Entre las situaciones que producen hipercoagulabilidad sanguínea se refiere el déficit de proteína S. Una de las madres casos del presente estudio, presentó esta patología y fue tratada con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (Sintrom®) (6).

El embarazo normal requiere de significativos cambios en la hemostasia, el metabolismo lipídico y la función endotelial. Existen numerosas anomalías hereditarias de la producción de protrombina asociadas a complicaciones del embarazo. Un hallazgo frecuente entre las mismas corresponde a la modificación de la función endotelial y/o del sistema de la proteína C/S, con aumento de producción de trombina. Las situaciones antes descritas se asocian a pre-eclampsia y pérdida fetal (92) (611).

Otra patología relacionada con aumento de riesgo para DCTN son las neumopatías maternas, cuyo manejo constituye un verdadero desafío durante el embarazo (5) (17) (20) (44) (56) (66) (110) (158) (203) (207) (263) (278) (322) (371) (402) (403) (496) (577) (612) (663) (685).

En el presente estudio hubieron seis madres casos y una madre control con asma. En general, la incidencia de esta patología en población de embarazadas es de 0,4 a 1,3% y constituye la enfermedad pulmonar obstructiva más común en este grupo. Cuando se trata de asma grave, se registra un aumento de mortalidad perinatal, que llega al doble de la población general (225) (415) (658). En casos de asma moderada, el principal hallazgo en la descendencia es el bajo peso para la edad gestacional (18) (187) (218) (536)

La medicación antiasmática deben ser completamente evitada durante el primer trimestre a menos que se trate de situaciones de asma severa. Lo ideal es mantener a la madre estabilizada, sin posibilidades de progresar a estado de mal asmático, mediante el uso de las denominadas drogas "seguras" que son: epinefrina, efedrina, teofilina, aminofilina, dipropionato de beclometasona inhalatorio, prednisona, prednisolona e hidrocortisona (537) (538).

El enfisema pulmonar es infrecuente entre las embarazadas y además, con un seguimiento adecuado, el producto del embarazo se encuentra dentro de límites normales para peso y edad gestacional y no presenta malformaciones (209).

Algunos autores encuentran relación entre bronquiectasias maternas y nacidos pretérmino, de bajo peso para la edad gestacional o abortos espontáneos (209) (269) (609) (613).

Respecto de la enfermedad fibroquística del páncreas, se comprueba que el embarazo no produce casi ningún efecto adverso en pacientes fibroquísticas estables antes del mismo, pero puede originar importante morbilidad en aquéllas con enfermedad avanzada (190) (224) (272) (469).

La mayoría de los estudios realizados sobre embarazadas con tuberculosis demuestran que esta enfermedad no afecta mayormente el curso del embarazo ni la salud fetal (38) (535) (549). Respecto de los tuberculostáticos se sabe que la isoniazida puede utilizarse durante los cuatro primeros meses de gestación, en mujeres con enfermedad activa (126) (367) (539), aunque algunos autores han descrito un riesgo del doble para malformaciones en descendencia de madres que la consumen (249). El uso de etambutol no está contraindicado, ni se han registrado efectos teratogénicos del mismo (47) (367). La estreptomycin produce ototoxicidad por lo que su uso debe evitarse (539), como así también deben evitarse o utilizarse con mucha precaución las drogas que inhiben a la polimerasa de ADN dependiente de ARN. La rifampicina se ha reportado asociada a anomalías de miembros (432).

Una infección viral frecuente en ciertas épocas del año es la influenza. Algunos autores sostienen que la misma se asocia con aparición de malformaciones en el recién nacido tales como fisura de labio, anomalías por reducción de miembros, anomalías del sistema nervioso central (DCTN) y del sistema cardiovascular (234) (378). No obstante, otros no confirman esta asociación y además sostienen que no existe un patrón constante de malformaciones relacionadas con esta infección viral (37) (180) (338) (378) (675).

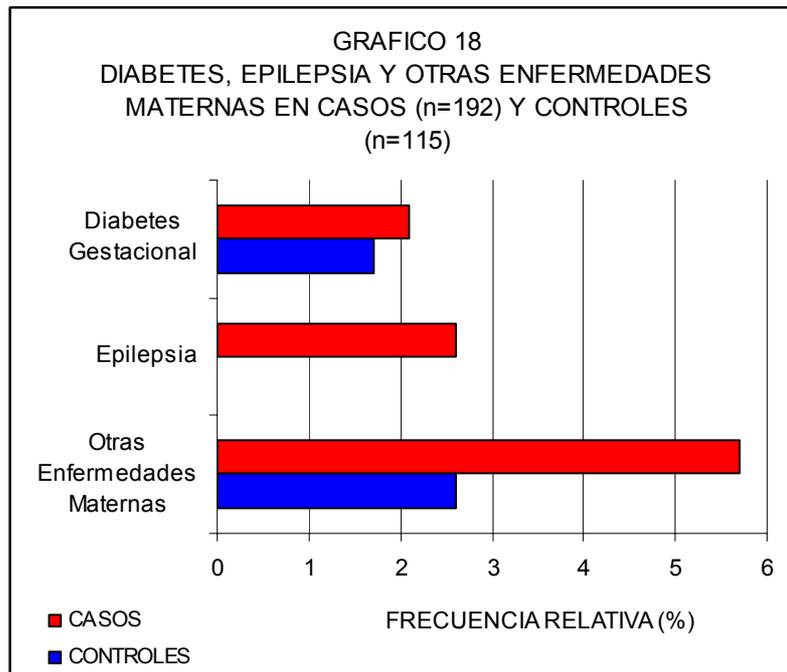
La neumonía por varicela se destaca como situación grave y no infrecuente durante el embarazo. La mortalidad materna es del doble que en no embarazadas y sus complicaciones fetales son graves (aborto, muerte intrauterina, prematuridad y síndrome de varicela neonatal) (243) (486).

El embolismo pulmonar ocurre aproximadamente en el 24% de las embarazadas con trombosis venosas profundas (déficit de ácido fólico). Las complicaciones son muy graves y corresponden a prematuridad, coagulación intravascular diseminada, muerte materna y muerte fetal (545).

El tratamiento farmacológico de la embarazada con enfermedad pulmonar debe ser muy cauteloso. La mayoría de los broncodilatadores y antibióticos más frecuentemente utilizados no producen efectos adversos sobre la salud del embrión. No obstante otras drogas deben ser evitadas a menos que la situación sea de extrema gravedad (422).

El último grupo de patologías mencionado en relación a aumento de riesgo para DCTN corresponde a las enfermedades renales maternas. Algunas enfermedades renales crónicas, como glomerulonefritis crónicas o poliquistosis renal presentan bajo riesgo para la madre y el feto (268) (303) (350) (596) (674). Otras, en cambio, como enfermedades glomerulares e intersticiales, se presentan con considerable empeoramiento de la función renal, HTA y riesgo para la madre y el feto (267) (268).

Una de las pacientes del presente estudio estuvo afectada por lupus eritematoso sistémico (LES). El mismo produce nefritis lúpica, niveles elevados de homocisteína plasmática (Hcyp), aumento de riesgo para ACV y eventos trombóticos arteriales o venosos, que aparecen como complicación frecuente y temprana de los embarazos (482). En estas pacientes son frecuentes las pérdidas de embarazo de segundo y tercer trimestres por trombosis placentaria y HTA (248) (483).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

• MEDICACION

Entre las madres de los casos, 167 (87%) no recibieron medicación durante el embarazo, mientras que entre las de los controles, éstas fueron 94 (82%); diferencia que no resulta estadísticamente significativa ($p=0,305$).

Por otra parte, el OR para *medicación durante el embarazo* fue de 0,67 (95% IC; 0,34-1,32; $p=0,28018$). La presencia de esta variable como FP podría deberse a que en el conjunto de las medicaciones consumidas por las madres durante el embarazo predominaron las "drogas seguras", sin efecto sobre el desarrollo embrionario ni la salud fetal. Las mismas correspondieron a corticoides, broncodilatadores, útero-inhibidores y antibióticos de uso habitual. No obstante, se destaca que algunos autores asocian el uso sistémico y prolongado de corticoides, con complicaciones de embarazo y parto y compromiso de la salud fetal (522).

Al considerar por separado el grupo de los antiepilépticos (en el grupo caso, 5 madres epilépticas estuvieron medicadas durante el embarazo), obteniéndose un OR de 5,25 (95% IC; 0,51-129,7; $p=0,25169$), cuya valoración, si bien es relativa por no ser estadísticamente significativo, no debería ignorarse como probable factor de riesgo, ya que podría adquirir significancia estadística al aumentar el tamaño muestral.

Existen "fármacos antifolato", directamente relacionados con aumento de riesgo para DCTN y otras anomalías multifactoriales en la descendencia. Muchos de ellos son utilizados con frecuencia por población general ya que son de venta libre, por lo que además se asocian a situaciones de automedicación. Los mismos corresponden a antibacterianos (Trimetoprima, Nitrofurantoina); qui-

mioterápicos (Metotrexato, Fluorouracilo); anticonvulsivantes (Fenitoína, Fenobarbital, Primidona, Carbamazepina, Fensuximida); inmunosupresores (Sulfasalazina, Aminopterina); diuréticos; antiparasitarios (Pirimetamina, Pentaminidina, Isetionato); anticonceptivos orales; antiácidos/antiulcerosos (Ranitidina, Cimetidina); ácido acetyl salicílico; antihipertensivos (Alfa metil dopa); antituberculosos (Isoniacida, Cicloserina, PAS); hipolipemiantes (Colestiramina, Colestipol); alcohol y litio (635).

Los requerimientos de ácido fólico pueden estar aumentados en pacientes que reciben analgésicos durante un tiempo prolongado, anticonvulsivantes (hidantoína, ácido valproico y carbamazepina), estrógenos o anticonceptivos orales. Por otra parte, el uso simultáneo de ácido fólico puede disminuir el efecto anticonvulsivante de la hidantoína, antagonizando sus efectos sobre el sistema nervioso central, por lo que pacientes que reciben ácido fólico pueden requerir dosis mayores de hidantoína (635).

El uso prolongado de antiácidos con aluminio o magnesio disminuye la absorción de ácido fólico por disminución del pH en el intestino delgado (635).

También el uso simultáneo de colestiramina puede interferir con la absorción del ácido fólico (635).

Metotrexato, pirimetamina, triamtereno o trimetoprima, principalmente en dosis altas o tratamiento prolongado, inhiben la enzima MTHFR (635).

Las sulfonamidas, incluyendo la sulfasalazina, inhiben la absorción de folato y en estos pacientes los requerimientos pueden estar aumentados (635).

También están disminuidos los niveles de ácido fólico sérico y eritrocitario en pacientes que reciben antibióticos. Finalmente se destaca que dosis elevadas y continuas de ácido fólico pueden disminuir la concentración sanguínea de vitamina B12 (635).

Los antagonistas del ácido fólico antes mencionados, aumentarían el riesgo no sólo para DCTN sino también para CC, FLAP y defectos del tracto urinario (257) (258).

Los AINES, a veces utilizados durante el embarazo para prevención de pre-eclampsia y RCIU, se asocian a aumento de riesgo para anomalías congénitas en general y de CC, gastrosquisis y FLAP en particular. Además pueden producir oligohidramnios (indometacina); hemorragia materna, fetal y neonatal; trabajo de parto prolongado y cierre prematuro del ductus arterioso (ácido acetilsalicílico) (175) (542) (618) (662).

El uso sistémico de corticosteroides durante el embarazo temprano se asocia a un aumento de riesgo para malformaciones multifactoriales, principalmente hendiduras orofaciales (472). Por este motivo, el mismo debe restringirse a situaciones de riesgo de vida o a situaciones que no tienen otra terapéutica posible (522). Se aclara que el uso oral y tópico de corticosteroides no tiene efecto teratogénico (127).

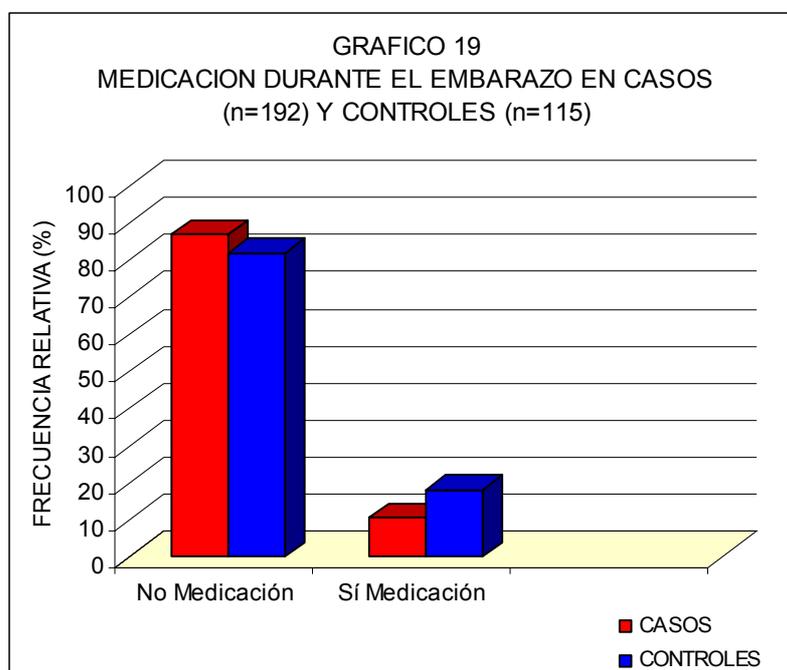
El uso de dietilbestrol durante el embarazo se asocia con adenocarcinoma de células claras en vagina y cuello uterino en la descendencia de sexo femenino y anomalías de genitales externos en fetos de sexo masculino. Por otra parte, la exposición a agentes progestacionales y andrógenos produce masculinización de fetos femeninos (254).

En un momento se supuso la asociación entre drogas inductoras de la ovulación y aumento de riesgo para DCTN. No obstante, posteriormente, se comprobó la inexistencia de tal asociación (660).

Tampoco existe riesgo aumentado para malformaciones congénitas, asociado a uso de inmunosupresores durante el embarazo. No obstante, se observa elevada incidencia de HTA, preeclampsia, prematurez, RCIU y bajo peso para la edad. (494).

Algunas de las madres del presente estudio refirieron consumo ocasional de fármacos antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, fenotiazinas y la mayoría de las benzodiazepinas no tienen efecto teratogénico y pueden utilizarse durante el embarazo. Por otra parte se aclara que la administración de litio durante el primer trimestre aumenta el riesgo de malformaciones cardíacas (15).

Finalmente se destaca que existen malformaciones característicamente asociadas al uso de fluoroquinolonas de última generación (DW-116) durante el embarazo y las mismas corresponden a edema fetal, paladar hendido, dilatación de ventrículos cerebrales, hipoplasia pulmonar y cardiopatía congénita (defecto de tabique interventricular) y anomalías esqueléticas (311).



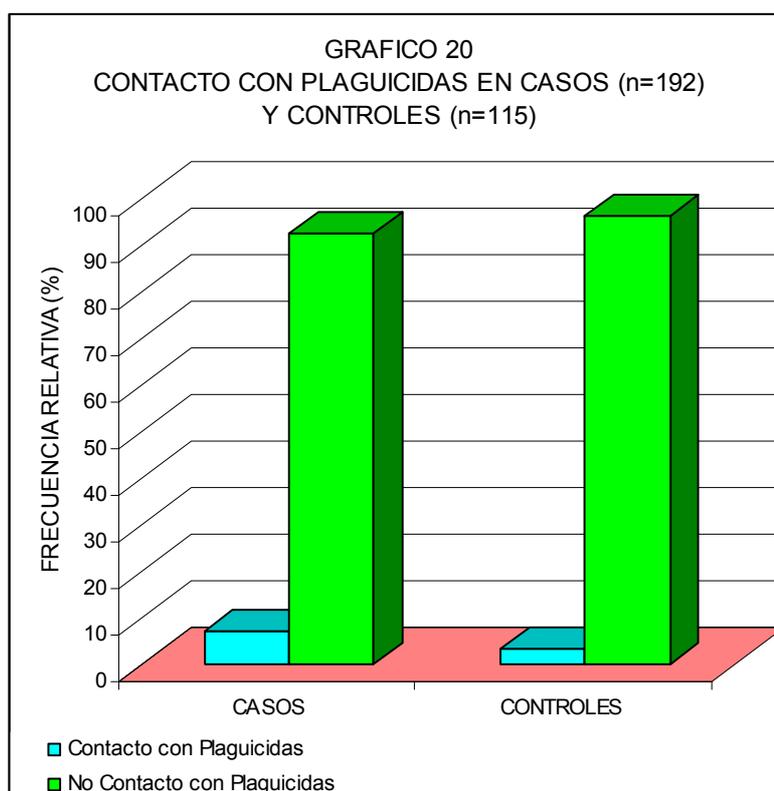
Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

- **PLAGUICIDAS**

Entre las madres de los casos, 14 (7,2%) refirieron contacto con plaguicidas, mientras que entre las de los controles, éstas fueron 4 (3,5%). No obstante, la mayoría no pudo recordar con exactitud el nombre o tipo de plaguicida, ni tampoco especificar el momento ni la duración de la exposición, por lo que este dato se considera de valor relativo. Además la diferencia entre ambos grupos no resultó estadísticamente significativa ($p=0,276$), siendo el OR para esta variable de 2,18 (95% IC; 0,65-8,07; $p=0,26000$).

La presencia de esta variable como FR para DCTN, también fue comprobada por diversos estudios, que ratifican asociación entre exposición materna a pesticidas (trabajo agrícola) durante el primer trimestre del embarazo y anomalías congénitas como cardiopatías, malformaciones de sistema nervioso central, hendiduras orofaciales, hipospadias, epispadias y anomalías músculoesqueléticas y anomalías no especificadas.

Por otra parte, estudios europeos comprueban específicamente, aumento de riesgo para DCTN en la descendencia de madres con ocupaciones agrícolas y dedicadas a tareas de limpieza (41) (68) (83) (202) (362) (585).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

- **OTROS TOXICOS**

Entre las madres de los controles, 2 refirieron antecedente de consumo de marihuana y cocaína antes del embarazo, mientras que entre las de los casos ninguna madre fue adicta a sustancias. Dado que las madres con adicción a drogas, abandonaron su consumo entre 1 y 2 años antes del embarazo, el dato no se consideró para el análisis.

No obstante, se aclara que el consumo de drogas constituye un problema grave y frecuente entre las embarazadas más jóvenes. La prevención de sus complicaciones neonatológicas y pediátricas requiere atención médica, psicológica y social. En los casos más severos, el riesgo para la embarazada y su feto, hace recomendable las terapias de sustitución durante el embarazo. No obstante la utilidad de estas últimas, son de difícil implementación debido a los numerosos obstáculos propios de nuestro contexto socio-económico y el tipo de drogas utilizadas (drogas múltiples, drogas combinadas, psicoestimulantes, asociación con tabaco y alcohol) (88).

Algunos autores no logran demostrar asociación entre el consumo materno de cocaína, anfetaminas y marihuana con aumento de riesgo para DCTN. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de que este bajo riesgo sea debido a sesgo y que por ejemplo exista un mayor índice de abortos espontáneos con DCTN letales entre las madres adictas a drogas con lo cual no estarían siendo incluidas en el estudio (568) (619).

Otros datos epidemiológicos demuestran que alrededor del 10 al 15% de los niños nacidos en zonas urbanas, sufren exposición a cocaína intraútero, a lo que se agrega la muy frecuente asociación entre consumo de cocaína y malnutrición materna. Se destaca que los trastornos más notorios se producen en casos de elevadas dosis, consumidas en etapas tempranas del embarazo, de manera aguda o de larga data, en madres con peor condición nutricional (672).

El pasaje transplacentario de cocaína afecta al feto, ocasionándole disminución del crecimiento somático y principalmente cerebral. Por disrupción vascular, la droga puede producir: desprendimiento de placenta, hemorragia intracraneal, atresia intestinal no duodenal, defectos por reducción de miembros, anomalías del tracto urinario y LBWC (141) (271) (290) (325) (637) (668).

Afortunadamente la evolución a largo plazo de niños expuestos a cocaína intraútero es bastante favorable, siendo el alcohol mucho más nocivo en cuanto a sus efectos definitivos (71).

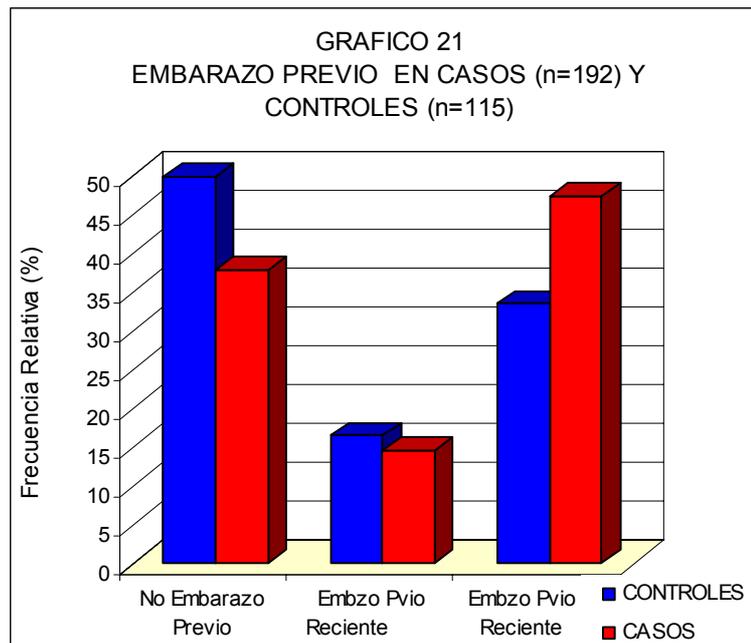
Otra droga utilizada frecuentemente en asociación con cocaína son las anfetaminas. Se comprueba que su consumo durante el primer trimestre del embarazo, se asocia a aumento de riesgo para hendiduras orofaciales en la descendencia (409).

3) VARIABLES RELACIONADAS CON LA HISTORIA REPRODUCTIVA

- **EMBARAZOS PREVIOS**

Entre las madres de los casos, 73 (38%) no refirieron embarazo previo, 28 (15%) tuvieron embarazo previo reciente (intervalo inferior a 12 meses) y 25 (13%) tuvieron embarazo previo no reciente (intervalo de 2 años o más). Entre las de los controles, 58 (50%) no refirieron embarazo previo, 19 (16%) tuvieron embarazo previo reciente y 15 (13%) tuvieron embarazo previo no reciente.

La comparación entre las madres que no tuvieron embarazo previo en el grupo caso (38%) y en el grupo control (50%) fue estadísticamente significativa con un valor de "p" en el límite ($p=0,052$). La comparación entre las madres que tuvieron un embarazo con intervalo inferior a un año y con intervalo de 2 años o más, en el grupo caso (15% y 13% respectivamente) y en el grupo control (16% y 13% respectivamente) tampoco fue estadísticamente significativa (diferencia de proporciones; $p=0,954$). El OR para *embarazo previo* (sin especificar el intervalo intergestacional) fue de 1,66 (95% IC; 1,01-2,72; $p=0,04400$).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

La presencia de esta variable como FR coincide con lo reportado por numerosos autores. El *embarazo previo reciente* aumenta el riesgo para complicaciones y dificultades en la evolución del embarazo y parto (432). Como motivos generales se esgrimen los atribuibles a la "depleción" de nutrientes sufrida por el organismo materno durante el embarazo previo y acentuada durante la

lactancia posterior al mismo. Éste y otros motivos, como la posible existencia de bridas amnióticas o restos trofoblásticos (*Teoría del Resto Trofoblástico*), se relacionarían con aumento de riesgo para descendencia con DCTN (283). Es así que tres cuestiones relacionadas actuarían en conjunto aumentando el riesgo para DCTN y éstas son: que el EPR resultante en AE haya sido un DCTN letal; que haya dejado restos trofoblásticos que interferirán con el desarrollo embrionario del próximo embarazo y que el EPR haya dejado a la madre en situación de depleción nutricional sin posibilidad de recuperarse adecuadamente durante un intervalo intergestacional inferior a 12 meses (80) (432) (513).

• ABORTOS ESPONTANEOS

Las pérdidas de embarazo, principalmente de primer trimestre, no son una situación infrecuente en población general (137) (382) (394) (549). Sin embargo, la recurrencia de abortos espontáneos hace necesario descartar causas maternas y fetales, de tipo genético y ambiental (46) (64) (113) (201) (359) (366) (443) (471) (576) (649).

Entre las madres de casos, 141 (73%) no refirieron abortos, 30 (16%) tuvieron un aborto previo reciente y 38 (20%) tuvieron aborto previo no reciente. Entre las de controles, 90 (75%) no refirieron abortos, 14 (12%) tuvieron un aborto previo reciente y 4 (4%) tuvieron aborto previo no reciente.

La comparación entre las madres sin abortos de casos (73%) y de controles (75%) no fue estadísticamente significativa ($p=0,409$). La comparación entre las madres que tuvieron un aborto previo con intervalo inferior a un año y con intervalo de 2 años en el grupo caso (16% y 20% respectivamente) y en el grupo control (12% y 4% respectivamente) fue estadísticamente significativa ($p<0,02$).

El OR para *abortos espontáneos* (sin especificar el intervalo intergestacional) fue de 1,30 (95% IC; 0,73-2,33; $p=0,41726$). La presencia de esta variable como FR, aún en niveles no estadísticamente significativos, no resulta sorprendente ya que el aborto espontáneo (AE) es demostrado por varios autores asociado a mayor riesgo para DCTN.

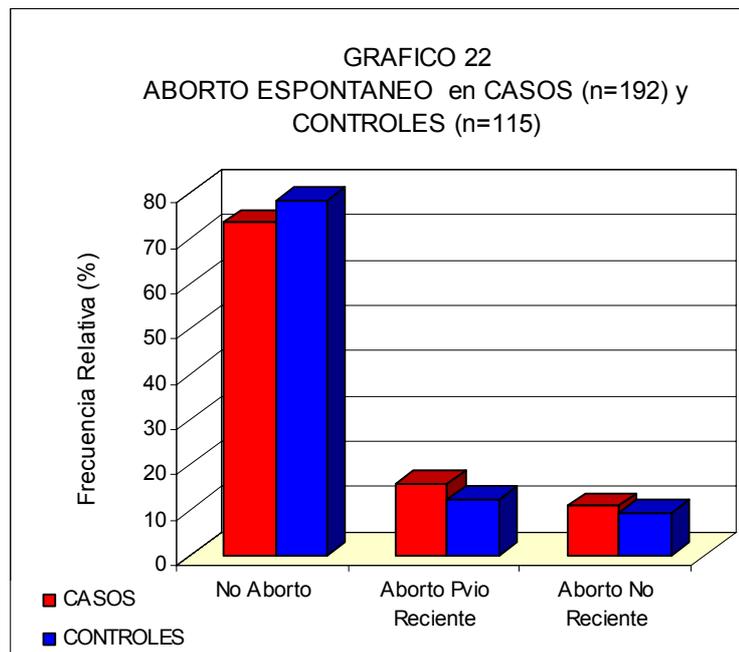
Es así que se observa un índice de AE en embarazos previos a aquellos que originan un producto con DCTN, del doble en comparación a los que originan productos sanos. Muy probablemente estos AE correspondan a productos afectados por DCTN letales (118) (329) (337) (505) (614) (649) (664).

La prevalencia de DCTN en AE es más elevada que en nacidos de término, indicando esto una selección intraútero en contra de los productos afectados. El índice de DCTN en abortos espontáneos es casi 10 veces más elevado que en nacidos de término (73). Además diversos hallazgos dismorfológicos sugieren que la etiología de los DCTN en los abortos tempranos sería diferente de la de los abortos tardíos y los nacidos de término (395).

También es importante recordar la "*Teoría del Resto Trofoblástico*", según la cual ocurriría interacción embrión-restos trofoblásticos, dando origen a malformaciones tipo DCTN (321).

También la edad materna avanzada (EMA) se relaciona con AE y con DCTN. En caso de EMA y AE es difícil dilucidar si éste corresponde a un producto afectado por anomalía cromosómica, más frecuente en madres de edad avanzada, o a un producto con DCTN letal (80).

Finalmente se destaca que la gemelaridad también se asocia con AE y aumento de riesgo para anomalías congénitas en general y DCTN en particular, explicadas por la interacción feto-feto (otra versión de la *Teoría del Resto Trofoblástico*) (676).

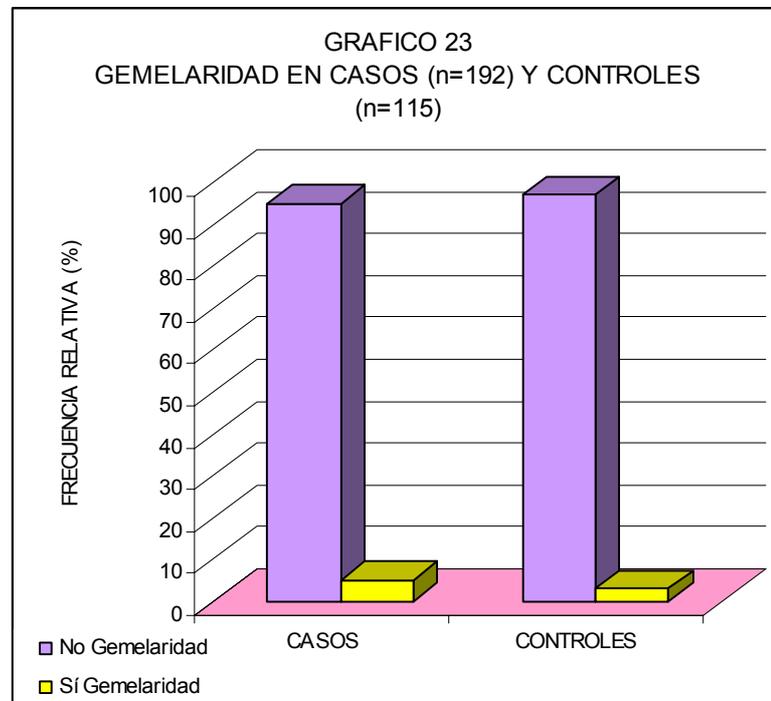


Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

• GEMELARIDAD

La *gemelaridad* fue más frecuente en valores absolutos en el grupo control, registrándose 4 madres (3,5%) con antecedente de embarazo gemelar en el propio embarazo del propósito participante de este estudio. Entre los casos hubieron 2 casos de gemelaridad (4,8%), también correspondientes al embarazo del propósito participante. La diferencia entre proporciones no resulta estadísticamente significativa ($p=0,8267$), siendo el OR para gemelaridad de 1,20 (95% IC; 0,19-9,61; $p=0,82970$).

La presencia de esta variable como FR es esperable, sobre todo si se considera que el antecedente de gemelaridad corresponde al embarazo del mismo producto afectado (interacción feto-feto).



Fuente: elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

El 12% de todos los embarazos puede corresponder a gestaciones múltiples. Sin embargo solamente el 2% llegará a término como embarazo gemelar (38) (390). La frecuencia de gemelos monocigóticos (MZ) es constante (453), en cambio la de gemelos dicigóticos (DZ) presenta variaciones geográficas y étnicas (648). Según algunos autores la suplementación vitamínica pre y periconcepcional, habría aumentado al doble el índice de gemelaridad (121), lo que resulta de difícil determinación, ya que el 70% de los embarazos gemelares por ecografía (semana 10) originan nacimientos únicos (334) (606). La EMA también produce aumento de dicha frecuencia, duplicándose el riesgo para embarazo gemelar a partir de los 35 años de edad; sobre todo para gemelos DZ (240).

Las gestaciones múltiples representan una de las condiciones más riesgosas para la salud materno-fetal y se caracterizan por elevada mortalidad perinatal, nacimiento pretérmino, RCIU, bajo peso al nacer, complicaciones propias de embarazos gemelares (acardio-acéfalo, transfundido-transfusor) y malformaciones congénitas (446), siendo los defectos estructurales más frecuentes en MZ que en DZ; y más frecuentes en DZ que en productos de embarazos únicos (163) (295) (541).

Las principales causas de muerte de los embriones de un embarazo múltiple corresponden a:

- **Feto Papiráceo**, por muerte de uno de los MZ, con deshidratación y compresión progresivas y complicaciones embólicas en el sobreviviente.

- **Transfusión entre gemelos**, a través de anastomosis arterio-venosas placentarias; el transfusor se anemiza y el transfundido sufre hydrops fetal de elevada letalidad.

Transfundido- transfusor



Referencia: *Fetal Pathology*. (1994) Keeling J. Churchill Livingstone. Pp.134.

- **Accidentes por enrollamiento del cordón umbilical**, generalmente alrededor del cuello y/o miembros. Se asocia a mortalidad elevada y obstrucción del parto.

Enrollamiento de cordón umbilical



Referencia: *Fetal Pathology*. (1994) Keeling J. Churchill Livingstone. Pp.134.

- **Fenómenos embólicos**, que originan malformaciones tipo porencefalia, infarto visceral o pérdida de dígitos.

- **Malformaciones** frecuentes entre MZ, que son anencefalia y onfalocelo.

Gemelo anencéfalo



Referencia: *Fetal Pathology*. (1994) Keeling J. Churchill Livingstone. Pp.136.

- **Feto acéfalo-amorfo**, fenómeno de MZ, caracterizado por existencia de un gemelo "incompleto", en el que desaparece el extremo craneal debido a fenómenos de disrupción (embrión acéfalo-acárdico); el otro gemelo presenta insuficiencia cardíaca e hydrops fetal, situación letal para ambos.

Acéfalo-amorfo e hydrops fetal



Referencia: *Fetal Pathology*. (1994) Keeling J. Churchill Livingstone. Pp.136.

- **Siameses**, originados por división incompleta del disco embrionario. Los gemelos se desarrollan en igual o diferente grado y están unidos por diferentes partes de su anatomía (más frecuentemente tórax). Los DCTN son un hallazgo habitual, principalmente anencefalia y encefalocele (304).

Siameses toracófagos



Referencia: *Fetal Pathology*. (1994) Keeling J. Churchill Livingstone. Pp.138.

Numerosos estudios demuestran asociación positiva entre DCTN y gemelaridad (360). La prevalencia de DCTN en gemelos es significativamente más elevada que en nacimientos únicos (1,6/1.000 y 1,1/1.000 respectivamente), situación que se hace más marcada para anencefalia y encefalocele. Los gemelos del mismo sexo (más probablemente MZ) presentan mortalidad más elevada y mayor riesgo para DCTN (334) (676).

Por otra parte se observa que el índice de gemelaridad en parientes cercanos de propósitos con DCTN altos (superiores a vértebra torácica 11) son el doble que el de parientes de propósitos con DCTN bajos y que el de población general (no parientes de propósitos con DCTN) (360).

4) VARIABLES NUTRICIONALES

- **ALIMENTACION MATERNA, CONSUMO DIETARIO DE ACIDO FOLICO, SUPLEMENTACION CON HIERRO Y SUPLEMENTACION CON ACIDO FOLICO**

Las variables *alimentación materna, consumo dietario de ácido fólico, suplementación con hierro y suplementación con ácido fólico* se comentan en conjunto debido a su estrecha interrelación.

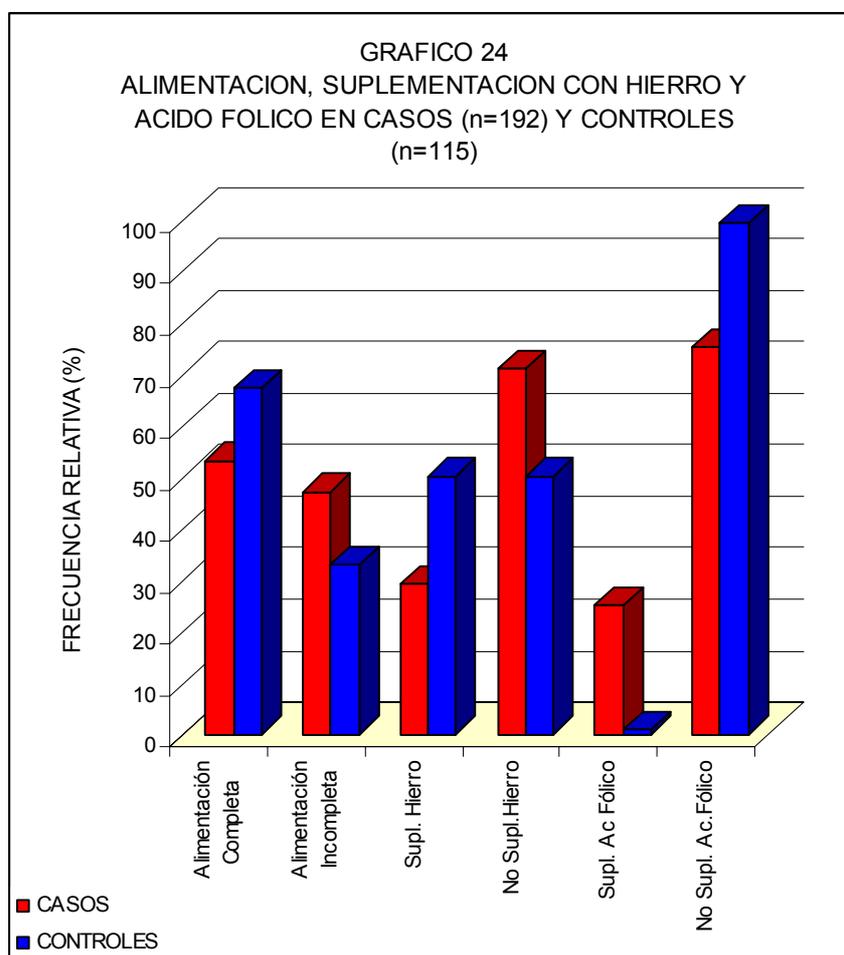
El presente estudio define como "*alimentación completa*" a la que incluye: carnes rojas y blancas, frutas, verduras, huevos, lácteos, harinas y cereales. En contraste, "*alimentación incompleta*", es la que no incluye al menos dos de estos grupos. Se destaca que los más frecuentemente ausentes fueron frutas y verduras.

Entre las madres de los casos, 102 (53%) refirieron alimentación completa y 90 incompleta (47%). Entre las madres de los controles, 77 (67%) refirieron alimentación completa y 38 (33%) incompleta. La diferencia entre los grupos resulta estadísticamente significativa ($p < 0,022$), evidenciándose mejor calidad de alimentación en el grupo control.

La variable *consumo dietario de ácido fólico* se evaluó mediante un cuestionario específico que incluye diversas categorías de alimentos, con su preparación, cantidad y frecuencia de consumo. Dado que la gran mayoría de las madres entrevistadas no brindó datos precisos y las que sí lo hicieron (menos del 50% de las mujeres entrevistadas), refirieron consumo "esporádico" de los alimentos de la encuesta, el vacío de datos superó el 50% de los registros y por lo tanto no se realizó tratamiento estadístico ni se incluyeron en el análisis.

Respecto de la *suplementación con hierro*, en cifras absolutas, hubo leve predominio de madres de controles que recibieron suplementación durante el embarazo (58 vs. 56), relación que se acentúa notablemente al considerar frecuencias relativas (50% y 29% respectivamente), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Respecto de la *suplementación con ácido fólico*, se observa mayor consumo del mismo entre las madres de los casos, en cifras absolutas y relativas. Cuarenta y ocho (25%) madres de casos recibieron ácido fólico durante el embarazo en comparación con 13 (1%) madres de controles, resultando la diferencia, estadísticamente significativa ($p < 0,005$). Es importante aclarar que ambos grupos refirieron una ingesta irregular, interrumpida en el tiempo y difícil de valorar dado el *sesgo de recuerdo*, aparentemente más importante entre las madres de controles.



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

El OR para *alimentación completa* fue de 0,56 (95% IC; 0,34-0,93; $p=0,02380$) y para *suplementación con hierro* fue de 0,40 (95% IC; 0,24-0,67; $p=0,00031$). Considerando la interacción genotipo-ambiente y siendo la madre el medio ambiente embrionario y fetal, es esperable hallar estas dos variables asociadas a disminución de riesgo para DCTN; las mismas ejercen efecto protector sobre el desarrollo embrionario y la salud materna durante el embarazo.

El OR para *suplementación con ácido fólico* fue de 2,62 (95% IC; 1,29-5,37; $p=0,00570$). Respecto de la presencia de esta variable como FR debería considerarse lo siguiente:

- en primer término, es difícil valorar el peso del *sesgo de recuerdo* en un punto como este, tan directamente relacionado con la aparición del defecto. Es decir, si no existiera dicho sesgo probablemente se hallarían frecuencias similares para la variable en ambos grupos o más aún, dicha frecuencia podría ser mayor en el grupo control, transformándose la misma en un factor de protección y no de riesgo.
- en segundo lugar, la *dosis* y el *tiempo* durante el cual se realiza la suplementación son aspectos de suma importancia. En el presente estudio, las madres que consumieron ácido fólico, lo

hicieron entre segundo y tercer trimestres del embarazo y en algunos casos con notable irregularidad en la ingesta; muy probablemente, no logrando esta "seudo-suplementación" compensar el riesgo del grupo caso, evidenciado en la mayor frecuencia para homocigosidad de la forma mutante de la enzima MTHFR. Se destaca que la suplementación no realizada desde antes de la concepción y durante el primer mes de embarazo, no tendría efecto protector. Es decir, para ser efectiva, la misma debe comenzar por lo menos un mes antes de la gestación y mantenerse hasta el final del primer trimestre y además debe efectuarse en dosis adecuada, la cual variará según se trate de evitar ocurrencia (1mg/día), recurrencia (5mg/día) o según la mujer presente estado nutricional deficitario, enfermedades agregadas o consumo de medicamentos antifolatos.

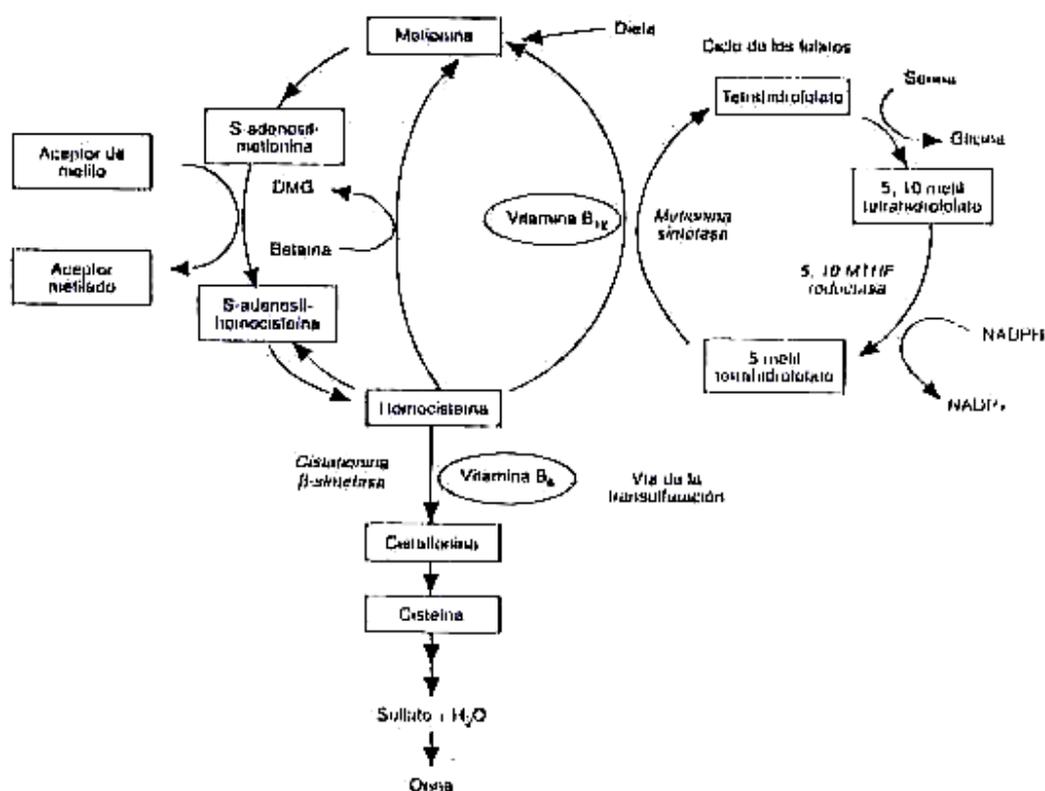
La relación entre nutrición materna y salud embrionaria fue comentada en relación a la variable *peso materno*. Igualmente es importante recordar, que pueden existir carencias de nutrientes esenciales, fundamentales para la salud de la embarazada y el desarrollo de su embrión, sin que se observe desnutrición u obesidad manifiesta.

Uno de estos nutrientes fundamentales es el ácido fólico. Respecto de su consumo en madres de niños con DCTN se observa que las mismas, en general, presentan menor ingesta de suplementos vitamínicos y de alimentos ricos en la vitamina (lácteos, cereales, frutas y verduras) y mayor ingesta de golosinas; situación que sustentaría la idea de que la nutrición materna de escasa calidad en general y pobre en folatos en particular, aumenta el riesgo de DCTN en la descendencia (193).

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble del complejo B (vitamina B9), considerada un nutriente esencial por no ser sintetizada en cantidad suficiente por el propio organismo (279). Su fuente natural son los alimentos, desde los cuales, por existir en forma de poliglutamato, resulta poco aprovechable (escasa absorción intestinal). El ácido fólico sintético, en cambio, existe en forma de monoglutamato, por lo que su biodisponibilidad es mayor, pero al igual que el folato natural, se deteriora por acción del calor y la cocción (253).

El camino metabólico del ácido fólico en el organismo humano es complejo. El mismo desempeña dos funciones fisiológicas principales: es cofactor de las enzimas necesarias para la síntesis de ADN y ARN y es requerido para la conversión de homocisteína en metionina (124) (130) (279) (423) (431) (550). La forma dadora de metilos del ácido fólico es el 5-metiltetrahidrofolato, que actúa como coenzima en la síntesis de los ácidos nucleicos y proviene del 5-10-metilenetetrahidrofolato por acción de la enzima 5-10-metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) (124). Dado que la forma dadora de metilos, es la que realiza las funciones ya mencionadas, la enzima MTHFR es también muy importante en este proceso. Cuando MTHFR funciona adecuadamente, el 5-metiltetrahidrofolato puede ejercer efecto protector sobre un importante grupo de DCTN, los "folato-sensibles" (50 a 70% de todos los DCTN) (550); los cuales no serían determinados directamente por la carencia primaria de folatos, sino más bien, por defectos de su metabolismo. Es así que el metabolismo de "ácido fólico-homocisteína" resulta el punto clave en la producción de este tipo de defectos, y se destaca que aquél se encuentra disminuido y ésta, aumentada, en embarazadas de un producto con DCTN (550) (559) (635).

Vía metabólica de ácido fólico-homocisteína-metionina



Referencia: Mayer E. et al. Homocisteína y arteriosclerosis coronaria. (1996) JACC (ed. arg.) Vol.5 Num.9 Pp.401.

Por otra parte, los niveles de homocisteína plasmática también están determinados por factores del estilo de vida, como consumo de café y tabaco, además de la ingesta de ácido fólico. Aquéllos aumentan significativamente en individuos con elevado consumo de tabaco y café y escasa ingesta de alimentos ricos en folatos (376) (451).

Las recomendaciones sobre ingesta de folatos varían según la condición de salud/enfermedad del individuo a tratar. La ingesta de folatos en una dosis de 350 microgramos/día mantiene los niveles de homocisteína normales en individuos sanos; 650 microgramos/día son necesarios en individuos con niveles elevados de homocisteína plasmática; 400 microgramos/día para la mujer sana que planea un embarazo y 4000 microgramos de folato/día si esta mujer tiene antecedentes de DCTN en la familia (327).

En Argentina, investigaciones realizadas por CESNI demuestran que la ingesta de ácido fólico es deficiente en casi todas las edades. Entre las embarazadas con anemia ferropénica y no ferropénica, el 65 y el 42 %, respectivamente, presenta niveles bajos de folato plasmático. La prevalencia de deficiencia de folatos en la población total de embarazadas es de 45,7%, siendo de 59,2% en la subpoblación de embarazadas anémicas versus 37,2% en las no anémicas (498).

El déficit de folatos, además de anemia, produce alteraciones específicas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína, las que corresponden a: envejecimiento placentario, tendencia a trombosis venosas, nacimiento pretérmino, bajo peso y malformaciones congénitas (DCTN, anomalías de miembros, cardiopatías congénitas, labio y paladar hendido, malformaciones de la vía urinaria). Por otra parte, cuando su déficit se combina con el de vitamina B12, ocasiona anemia perniciosa o megaloblástica (con atrofia de mucosa gástrica y signos polineuríticos) (193) (217) (573) (659).

Respecto de la suplementación periconcepcional con ácido fólico, es sabido que produce significativa disminución de la ocurrencia de DCTN, anomalías del tracto urinario, cardiopatías congénitas, hendiduras orofaciales, anomalías por reducción de miembros y estenosis hipertrófica del píloro. También origina leve aumento de la fertilidad y significativo aumento del índice de gemelaridad (129).

El efecto protector del ácido fólico en el desarrollo temprano de estructuras de la cara, tubo neural y región conotruncal del corazón, se basa en el hecho que estas regiones se desarrollan a partir de células pluripotenciales del epitelio neural. El déficit de folato actúa directamente, disminuyendo la proliferación de células embrionarias e indirectamente, aumentando la homocisteína, que induce un desarrollo anormal del epitelio neural. Los genes participantes de esta doble acción son genes de receptor de folato y genes que regulan el metabolismo de metionina-homocisteína (526).

Para lograr el consumo adecuado de ácido fólico en la mayoría de las mujeres en edad fértil, deben implementarse tres estrategias complementarias, que son: dieta rica en ácido fólico y otras vitaminas; suplementación periconcepcional con multivitamínicos y fortificación de alimentos (harina, pan) con ácido fólico (123) (129) (129) (235) (534).

Se resalta que también en el adulto, la suplementación con ácido fólico tiene efectos benéficos, disminuyendo los índices de enfermedad vascular (cardiovascular, cerebrovascular y trombosis venosa profunda) y de ocurrencia de ciertos cánceres (235).

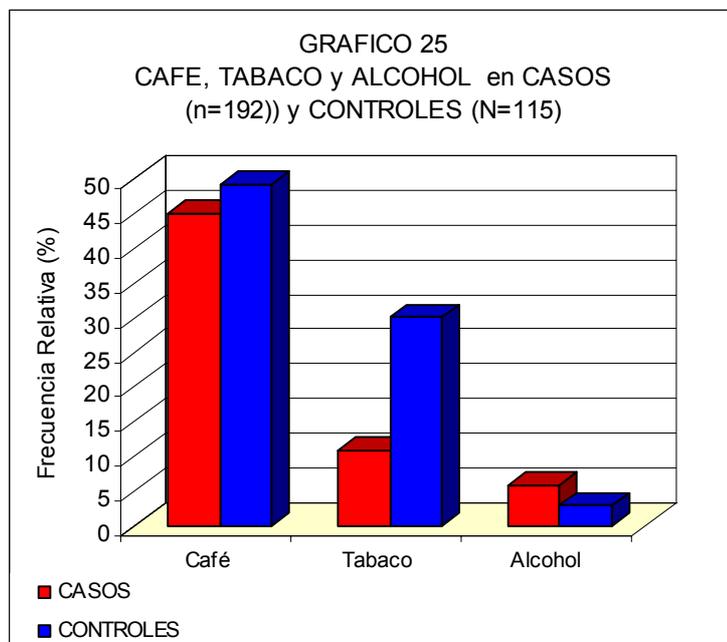
Finalmente se destaca que también sería conveniente suplementar con otros oligoelementos como magnesio, zinc, calcio y vitamina A, que mejoran la salud materno-fetal y disminuyen el riesgo de complicaciones de embarazo, parto y malformaciones (12) (507).

• **CONSUMO DE CAFÉ, TABACO Y ALCOHOL**

El consumo de café, tabaco y alcohol son elementos del estilo de vida que disminuyen el aprovechamiento de los folatos, además de producir otros efectos nocivos sobre el desarrollo embrionario, el crecimiento fetal y la salud placentaria (451); con lo cual producirían efectos tóxicos-teratogénicos "directos" y efectos "indirectos" relacionados con disminución de folatos y aumento de homocisteína (451).

Entre las madres de los casos, 86 (45%) refirieron consumo de al menos una taza de café diaria, 21 (11%) consumo de tabaco y 12 (6%) consumo de alcohol de manera ocasional durante el embarazo.

Entre las madres de los controles, 56 (49%) refirieron consumo de al menos una taza de café diaria, 35 (30%) consumo de tabaco y 3 (3%) consumo de alcohol de manera ocasional durante el embarazo.



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

El OR para *consumo de café* fue de 0,85 (95% IC; 0,52-1,40; $p=0,58500$). La presencia de esta variable como débil FP podría deberse a que el consumo de café entre las madres del presente estudio fue leve a moderado, ya que las entrevistadas refirieron consumo de 1 o 2 tazas diarias, como parte de desayuno o merienda y acompañado con leche, por lo que la cantidad efectivamente consumida sería inferior a la referida.

Por otra parte se aclara que si bien algunos autores encuentran asociación entre consumo de cafeína y bajo peso al nacer o mayor riesgo para parto pretérmino, el mismo corresponde a consumo excesivo y generalmente acompañado de consumo de tabaco; y además no se refiere específicamente asociado a mayor riesgo para DCTN. No obstante se destaca que importantes autores sostienen que niveles elevados de homocisteína, determinados en parte por el consumo de café, se asocian con enfermedad cardiovascular y enfermedad venosa oclusiva, con DCTN y otras severas complicaciones durante el embarazo (45).

Otros autores demuestran mediante estudios experimentales que las anomalías asociadas a consumo excesivo de cafeína son retardo de crecimiento, microftalmía, exencefalia y cuello corto. Aunque se aclara que no sería válido extrapolar estos hallazgos directamente a humanos, se recomienda moderación en el consumo de bebidas con cafeína durante el embarazo (101) (211) (673) (688).

El OR para *consumo de tabaco* fue de 0,28 (95% IC; 0,15-0,53; $p=0,00003$). La presencia de esta variable como FP podría deberse a que el consumo de tabaco en la población estudiada no fue excesivo en ningún caso y/o a que este tóxico no se refiere específicamente asociado a la aparición de DCTN. Por otra parte se aclara que, si bien algunos autores lo hallan asociado a bajo peso y parto pretérmino, muchos otros no logran comprobar su acción nociva sobre el producto del embarazo.

En general es aceptado que el consumo de tabaco durante el embarazo, tiene efectos adversos sobre el feto y el neonato y que existe asociación entre consumo prenatal de tabaco y placenta previa, desprendimiento placentario, infartos placentarios y alteraciones de la perfusión por vasoconstricción (436). Niveles elevados de monóxido de carbono disminuirían el transporte de oxígeno al feto, lo cual se relacionaría con aumento de muerte fetal y depresión neonatal (223).

Se destaca que la malnutrición y otros factores relacionados con tabaquismo pueden resultar también en bajo peso, nacidos muertos, abortos espontáneos, anomalías congénitas y cáncer en la descendencia (156) (250) (679) (692).

Algunos autores sugieren la asociación entre tabaquismo materno y aumento de anomalías multifactoriales en la descendencia, demostrando riesgos levemente aumentados para cardiopatías congénitas conotruncuales, hendiduras orofaciales y defectos por reducción de miembros. Se aclara que no encuentran aumento de riesgo para DCTN (251) (296) (352) (365) (634) (653).

El OR para *consumo de alcohol* fue de 2,49 (95% IC; 0,64-11,37; $p=0,24600$). La presencia de esta variable como FR coincide con lo referido en la literatura. El alcohol ingerido por la madre durante la gestación tiene claros efectos tóxicos y teratogénicos sobre el feto, el que presenta microcefalia, retraso de crecimiento pre y postnatal, retardo psicomotriz y anomalías congénitas diversas entre las que se destacan dismorfia facial típica, cardiopatías congénitas, anomalías articulares, genitales, del tracto gastrointestinal y espina bífida (9) (95) (100) (154) (185) (186) (336).

Aunque el alcoholismo intenta prevenirse desde la mayoría de los sistemas de salud, continúa siendo un grave problema social, a lo que se suma el hecho que, en general, se asocia a malnutrición y abuso de otras sustancias nocivas (597).

El "síndrome de alcohol fetal" tiene una incidencia de 1/1.000, mientras que los "efectos del alcohol sobre el feto" (fenotipo más leve) se observan en 1/300 nacimientos, siendo ésta última una causa muy común y evitable de retardo mental (578).

Síndrome de alcohol fetal



Referencia: Color Atlas of Congenital Malformation Syndromes (1996). Baraitser M. and Winter R. Mosby-Wolfe (eds). Pp.215.

Se observa marcada variación en la intensidad de las malformaciones y se sugiere que defectos metabólicos maternos de la vía del etanol se relacionarían con la intensidad del efecto teratogénico (332) (380) (381) (489). Se destaca que en situación de déficit de folatos los efectos tóxicos del etanol sobre el feto se intensifican (353) (355).

La exposición prenatal y durante la lactancia a etanol afecta el desarrollo postnatal de las funciones intestinales y sería causa de desnutrición en hijos de madres alcohólicas. Entre las principales funciones intestinales deterioradas estaría la absorción de ácido fólico (354) (605).

La exposición prenatal conjunta a ácido valproico y etanol interfiere fuertemente con el metabolismo del ácido fólico fetal y se potenciarían sus efectos teratogénicos, con aparición de exencefalia, intenso retardo de crecimiento y elevada mortalidad (171).

La administración conjunta crónica prenatal de alcohol y cocaína es mucho más deletérea que la de cada una de estas drogas por separado. Se observan los menores pesos de nacimiento y la mayor frecuencia de ocurrencia de anomalías congénitas (502).

5) VARIABLES RELACIONADAS CON SATISFACCION DE NECESIDADES BASICAS

• SATISFACCION DE NECESIDADES BASICAS

Para establecer satisfacción/insatisfacción de necesidades básicas se consideran variables que permiten estimar "pobreza estructural". Las mismas describen ocupación materna y paterna (tipo de actividad y ocupación estable o inestable), educación materna y paterna (escuela primaria, secundaria, educación terciaria, universitaria; completa o incompleta); características de la vivienda en cuanto a infraestructura (tipo de vivienda, materiales de paredes y techo, luz eléctrica), condiciones sanitarias (agua corriente, tipo de baño, baño instalado, uso exclusivo del mismo y cloacas) y existencia de hacinamiento (número de habitantes/número de ambientes de la vivienda). Se considera que un grupo familiar no tiene sus necesidades básicas satisfechas cuando el jefe de hogar no ha completado la escuela primaria o no tiene ocupación estable, o la vivienda tiene techo de chapas o no tiene baño instalado o existe hacinamiento (3 personas o más por habitación).

Según estos parámetros se evaluaron los datos del presente estudio y se observó que en el grupo caso, hubieron 51 familias (52%) con necesidades básicas insatisfechas (NBI) mientras que en el grupo control, éstas fueron 72 (63%). La diferencia entre proporciones fue estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

Es importante aclarar que no pudo evaluarse la "pobreza no estructural", expresada a través de las denominadas *línea de pobreza* y *línea de indigencia*. La primera hace referencia al ingreso familiar (familia tipo de 4 personas) de \$480 (cuatrocientos ochenta pesos) mensuales; y la segunda se refiere al ingreso inferior a \$65 (sesenta y cinco pesos) por persona y por mes. Considerando las actuales condiciones socio-económicas de nuestro país, la evaluación de este punto sería de máxima relevancia, no obstante no pudo realizarse porque la mayoría de las madres entrevistadas no pudo establecer el nivel de ingreso mensual de la familia, dada la inconstancia en el monto del mismo, la elevada desocupación, subocupación y ocupaciones temporarias sin remuneración fija.

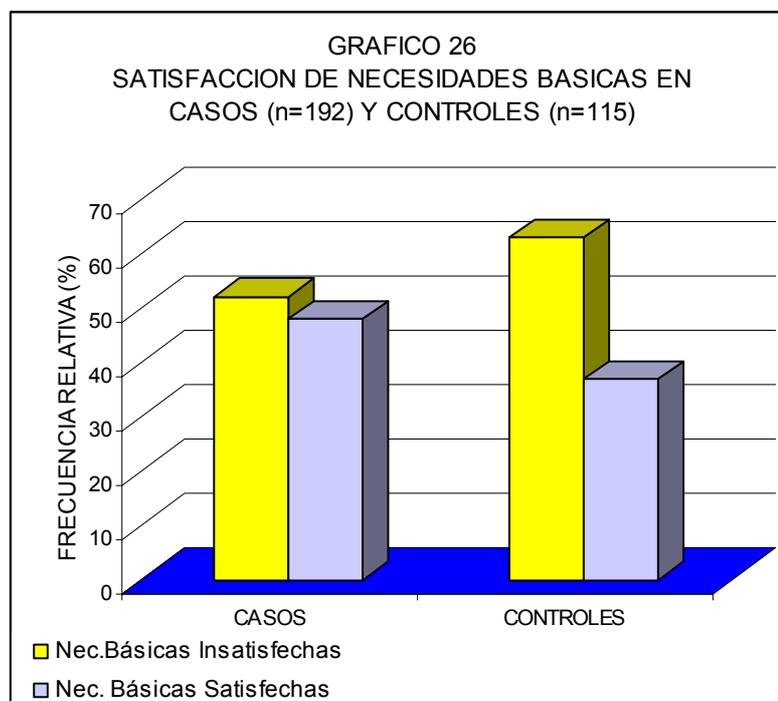
El OR para *satisfacción de necesidades básicas* fue de 4,63 (95% IC; 2,74-7,84; $p=0,00000$). Resulta inexplicable que la satisfacción de las mismas se asocie a un aumento de riesgo para DCTN en la descendencia. La literatura demuestra lo contrario en relación a los múltiples indicadores de bajo nivel socio-económico, como ser escolaridad incompleta, escaso ingreso familiar, falta de acceso al sistema de salud, ocupaciones de riesgo (exposición a sustancias tóxicas), etc. Una probable explicación para este hallazgo sería que, debido al sesgo originado por la no consideración de los indicadores de pobreza no estructural, se estén valorando como situaciones de necesidades básicas satisfechas a las que en realidad no lo son.

La insatisfacción de necesidades básicas, transforma al grupo que las padece, en vulnerable frente a la gran mayoría de los factores ambientales asociados a patologías. En este punto comienzan a tener gran peso factores básicos como déficits nutricionales, déficits sanitarios, maternidad en edades precoces, consumo de sustancias tóxicas, escasa accesibilidad al sistema de salud, falta de información y de participación en programas de prevención y promoción, ocupaciones de riesgo por exposición a sustancias peligrosas, etc (41) (42) (43) (193). Las malformaciones multifactoriales se ven relacionadas con la insatisfacción de necesidades básicas a través de la mayoría de los factores ambientales que participan de las mismas. De esto surge la

importancia de difundir información hacia la población sobre estos factores de riesgo y sus medidas de prevención (6) (152) (167) (419).

Algunos autores comprueban un riesgo del doble para DCTN, asociado a numerosos indicadores de nivel socioeconómico bajo, que se mantiene después de ajustar por etnia, edad materna, suplementación vitamínica, índice de masa corporal e hipertermia durante el embarazo. Además existe un gradiente de riesgo en aumento a medida que se suman indicadores de nivel socioeconómico bajo. Tanto el nivel socioeconómico bajo familiar como el del lugar de residencia (vecindario) aumentan el riesgo para descendencia con este tipo de defectos (652).

En población rural mejicana, con necesidades básicas insatisfechas, se comprueba que la deficiencia de folatos y los factores de marginación social (escaso acceso a la salud, baja escolaridad parental) constituyen los principales factores de riesgo asociado a DCTN (520).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas casos y controles. Años 1999-2001

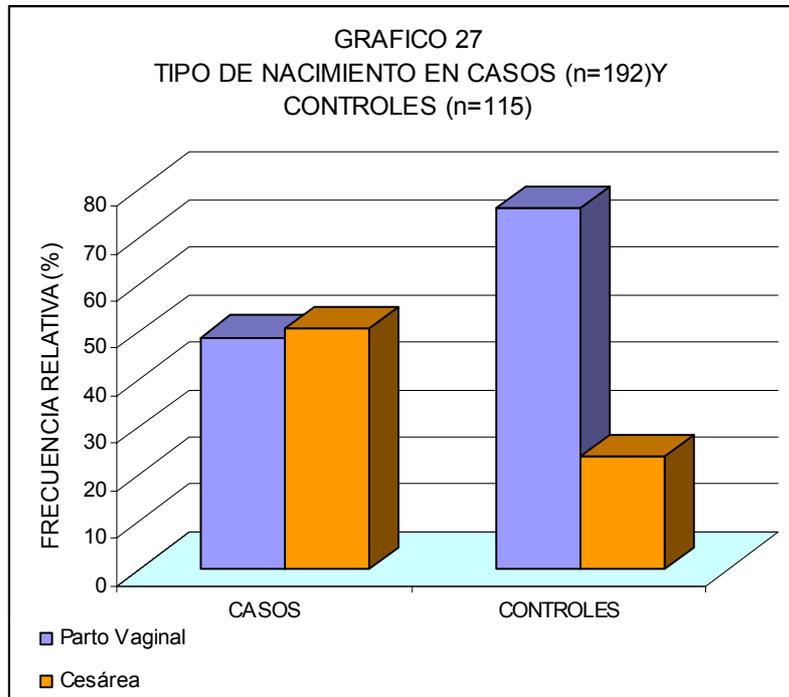
6) VARIABLES RELACIONADAS CON EL NACIMIENTO DEL PROPOSITO Y SU EVOLUCION MADURATIVA POSTERIOR

• TIPO DE NACIMIENTO

En el grupo caso 94 propósitos (49%) nacieron por parto vaginal, probablemente debido a falta de detección ecográfica prenatal del DCTN. En el grupo control, 87 propósitos (76%) nacieron por parto vaginal. La diferencia en cuanto a *tipo de nacimiento* fue estadísticamente significativa (diferencia de proporciones; $p < 0,001$) con mayor frecuencia de nacimientos por parto vaginal en el grupo de controles.

Se considera que los fetos que nacen por vía vaginal son los que *pueden* hacerlo; es decir, reúnen una serie de condiciones que les permiten, en coexistencia con condiciones maternas adecuadas, encajarse, participar del trabajo de parto y lograr un nacimiento exitoso. Aquellos fetos cuyas características (peso demasiado bajo o alto; condiciones anatómicas adversas originadas por malformaciones; condiciones de vitalidad disminuída, que pueden relacionarse con características propias del feto, del cordón umbilical o de la placenta) no permiten el nacimiento por vía vaginal son los que nacen por operación cesárea. Lo ideal es que ésta última pueda programarse, lo que además indica que la situación patológica o de riesgo llega al momento del parto bajo control obstétrico. Tal sería el caso de cesárea programada por cesárea previa, por HTA, cardiopatía o enfermedad renal materna, retardo de crecimiento fetal intrauterino, polihidramnios u oligohidramnios, anomalías fetales detectadas ecográficamente, alteraciones anatómicas de la pelvis materna, etc.

En el caso de los fetos con DCTN la elección en el 100% de los casos es la cesárea ya que un parto vaginal constituiría una circunstancia de alto riesgo para daño neurológico traumático durante el pasaje por el canal de parto. La evaluación de la influencia del tipo de nacimiento en niños con mielomeningocele (MMC) sin hidrocefalia demuestra que los pacientes nacidos por cesárea antes del comienzo del trabajo de parto, presentan un nivel de disfunción motriz muy por debajo del nivel de la lesión anatómica, en comparación a los niños con MMC nacidos por parto vaginal o por cesárea después del comienzo del trabajo de parto (377).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

• EDAD GESTACIONAL

La edad gestacional es un factor relevante en la evolución postnatal del niño. Es un neonato *pretérmino* el bebé nacido antes de la semana 37 de gestación; de *término*, el nacido entre las semanas 37 y 42 y *posttérmino*, el nacido después de la semana 42. Tanto el recién nacido pretérmino como el posttérmino se asocian a mayor riesgo de complicaciones pre y postnatales.

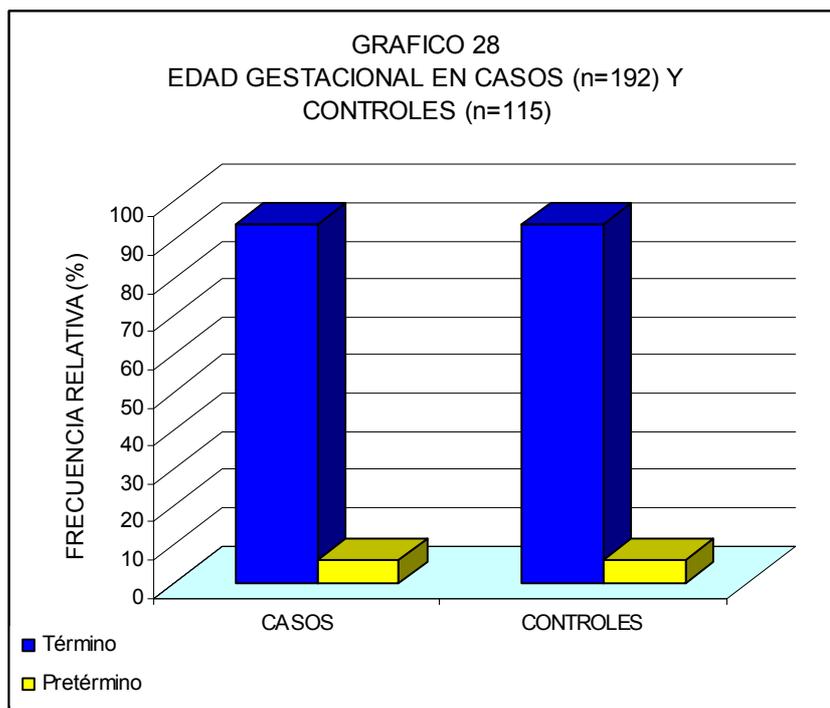
Entre los casos, fueron nacidos de término 180 (94%) y entre los controles, 108 (94%). Se podría inferir que la presencia de DCTN no aumenta el riesgo de nacimiento pretérmino, a excepción de coexistir con hidrocefalias de gran magnitud u otras malformaciones, que ocasionen un nacimiento anticipado. La diferencia entre los grupos no resulta estadísticamente significativa ($p=0,804$).

Numerosos factores, propios de la madre y del feto se asocian con un mayor riesgo de nacimiento pretérmino. Entre los primeros se encuentran: anemia, deficiencia de yodo, escasa ingesta de folatos, edad materna precoz, baja talla, escasa o excesiva ganancia de peso durante la gestación, cardiopatía materna. Entre los segundos se destacan: gestación múltiple y malformaciones (1) (33) (475) (487) (516) (530) (691).

El nacimiento pretérmino es una de las principales causas de muerte perinatal, morbilidad neonatal y discapacidad en etapas posteriores, a lo que deben agregarse los elevados costos humanos y económicos que estas situaciones originan (228) (524) (628).

Se observa que la prevalencia de anomalías congénitas entre nacimientos de 30 semanas o menos es superior al 8% y disminuye al 2% entre los nacidos de 37 semanas o más. Este patrón de prevalencia decreciente se observa para los diferentes grupos de defectos congénitos, sugiriendo que dichas anomalías contribuyen de manera considerable a la ocurrencia de nacimientos pretérmino (565). Además se destaca que las malformaciones en prematuros se asocian a elevado índice de complicaciones del embarazo y son un factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad perinatal (358).

El nacimiento postérmino es menos frecuente. Se relaciona con factores maternos como obesidad, diabetes y déficit de zinc y a su vez, ocasiona elevada mortalidad fetal y neonatal. La placenta envejecida es incapaz de proveer nutrición y oxigenación adecuadas al feto, por lo que al nacimiento, es elevada la incidencia de distress respiratorio (694). Por otra parte, se destaca que la evolución en los nacidos de postérmino con RCIU es de mal pronóstico, sobre todo por la elevada frecuencia de defectos congénitos y anomalías cromosómicas asociadas (169) (301) (356).



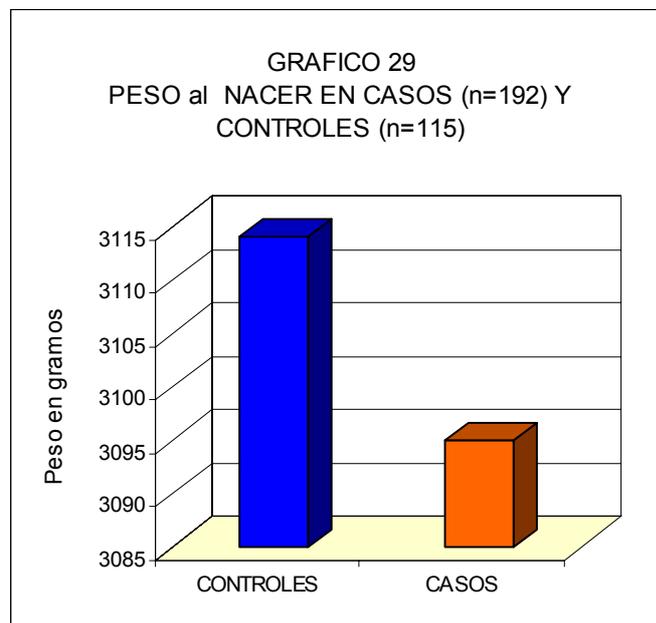
Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001

- **PESO AL NACER**

La media para el *peso al nacer* entre los casos fue de 3.095 grs y entre los controles, de 3.114 grs, llegando con los desvíos estándar a 2.406 y 3.784 grs y 2.488 y 3.740 grs, respectivamente. La diferencia entre los grupos no resulta estadísticamente significativa (prueba "t" de student; $p=0,852$): (casos: 3.095+-689) y (controles: 3.114+-626).

El peso al nacer es uno de los factores con mayor repercusión sobre la morbilidad neonatal. Si además se considera que muchos de los nacidos con bajo peso o alto peso para la edad suelen presentar anomalías congénitas, su morbilidad aumenta más aún, como así también el costo médico-social que estas situaciones implican (11) (89) (109) (418) (495) (638).

Los DCTN no asociados a otras malformaciones ni a diabetes materna, no suelen producir modificaciones del peso al nacimiento. Este hecho es de importancia porque el niño afectado con MMC tiene, a partir de esta característica y mediante un tratamiento oportuno de su problema, grandes posibilidades de supervivencia y crecimiento durante la etapa postnatal. Considerando este punto, en conjunto con el hecho que la mayoría de estos niños tienen intelecto normal, se hace muy importante lograr una prevención primaria efectiva, ya que son individuos que no tienen otra discapacidad aparte de su DCTN y que por lo tanto podrían haber sido personas completamente normales.



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999- 2001

• EVOLUCIÓN MADURATIVA

En el grupo caso 159 propósitos (83%) presentaron maduración normal y 33 (17%) retraso madurativo, mientras que el grupo control 89 propósitos (77%) presentaron maduración normal y 26 (23%) retraso madurativo; diferencia que no resulta estadísticamente significativa ($p=0,309$).

La evolución madurativa postnatal depende de las características propias del niño afectado por el DCTN, como por ejemplo la existencia de anomalías o secuelas neurológicas asociadas. Por otra parte, en muchos de los pacientes con MMC, el grado de maduración logrado también demuestra la realización oportuna del tratamiento necesario (derivación ventrículo-peritoneal temprana para evitar hidrocefalia y sus secuelas por compresión de la corteza cerebral) y de la estimulación psicomotriz adecuada para lograr pautas madurativas acordes a la edad cronológica y una integración social satisfactoria.

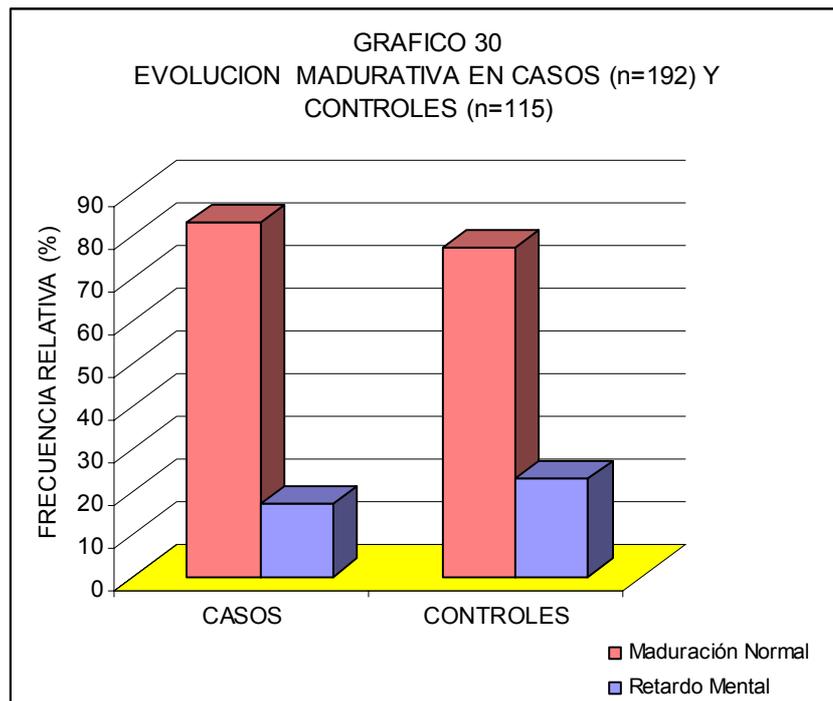
La práctica psicopedagógica en niños con MMC trata de promover el desarrollo cognitivo y la capacidad de aprender como así también intenta lograr la mejor inserción escolar posible. Se recuerda que para que se dé adecuadamente el proceso de aprendizaje, el individuo debe tener la capacidad de realizar un intercambio activo con el medio que lo rodea, recibiendo estímulos del mismo y ejerciendo acciones concretas sobre las cosas. Para esto debe contar con un cuerpo lo más autónomo posible y una imagen corporal que lo sitúe en el mundo.

La mayoría de los niños con MMC tiene las mismas capacidades cognitivas que cualquier niño sano, pero su proceso de "construcción de la realidad es más complejo y dificultoso" porque debe superar una serie de obstáculos concretos y emocionales que acompañan a su discapacidad. Es importante recalcar que si no se apuntala tempranamente la situación descrita, pueden haber daños irreversibles en la construcción de las estructuras de cognición. Por ejemplo, es imprescindible que los padres, además de atender los aspectos relacionados con la patología, presten atención y ayuden a desarrollar los aspectos saludables del niño. Es necesario brindarle estímulo visual, auditivo, táctil y permitirles la deambulación, dentro de sus posibilidades, lo que genera una actitud activa hacia el mundo, le permite la conquista del espacio y la adquisición de las nociones relacionadas con el mismo (profundidad, distancia), proceso complicado en un niño con discapacidad física.

Posteriormente el niño con MMC, por lo general, adquiere el lenguaje sin dificultades y a partir de este momento (2-3 años) está preparado para comenzar la inserción escolar en un jardín común, donde tendrá acceso a nuevos códigos sociales y culturales y adquirirá cierta independencia respecto de la protección y atención del núcleo familiar. Lamentablemente en nuestro medio, y esto se comprobó también a través del presente estudio, muchos de los niños afectados, no están escolarizados o lo están inadecuadamente, en escuelas para niños con trastornos cognitivos o discapacidad motriz. Esta situación generalmente se sostiene, sobre todo en los estratos socio-económicos más bajos, hasta la intervención de un profesional de la salud o una psicopedagoga que emiten el diagnóstico con el cual al niño le permiten ingresar a una escuela común.

Aunque muchos de los niños con MMC tienen inteligencia normal, algunos de ellos presentan dificultades de aprendizaje; las más frecuentes son detectadas en edades tempranas (4-5 años) y se relacionan con trastornos en el acceso a los procesos de simbolización. Algunos presentan retraso en la representación gráfica, lo que puede deberse a dificultad para la motricidad fina, para la estructuración espacio-temporal, imagen corporal inhabilitante o dificultad global en el acceso a los

procesos simbólicos. Otros niños aparentan tener un uso adecuado del lenguaje, pero al ser evaluados presentan dificultades en el uso pragmático del mismo. Los pacientes de mayor edad presentan problemas de atención, que pueden ser de orden cognitivo o relacionarse con factores emocionales. En general no se detectan trastornos específicos de aprendizaje, sino más bien dificultades que pueden solucionarse adecuadamente mediante diagnóstico oportuno y tratamiento conjunto entre la escuela y la familia (74).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Año 1999-2001.

7) VARIABLE RELACIONADA CON CARACTERISTICAS GENETICAS ESPECIFICAS

• HOMOCIGOSIDAD PARA LA FORMA MUTANTE DE LA ENZIMA MTHFR

Para el estudio molecular (amplificación por PCR y digestión con enzimas de restricción), cada grupo (100 individuos) estuvo constituido por 50 hijos con sus respectivas madres (50). Este diseño de los grupos es similar al de otros trabajos sobre el tema (140) (288) (466) (499) y obedece al hecho que lo que se intenta evaluar es la interacción del binomio "madre-hijo" (factor ambiental y factor genético).

Se considera a la madre como el "medio ambiente", con mayor o menor disponibilidad de ácido fólico, según su ingesta dietaria y según el metabolismo que sea capaz de desarrollar, a partir de sus características genéticas (homocigosidad o no para el polimorfismo C677T del gen de MTHFR) (140) (174) (372) (407) (421) (466) (671). Por otra parte, en el hijo (que representaría en sus

características genéticas al embrión) se considera exclusivamente el "factor genético", que utilizará en mayor o menor medida, según sus propias características genéticas, el ácido fólico proporcionado por el ambiente materno. Se aclara que al evaluar la característica genética del hijo, se cuenta también con cierta información acerca del progenitor varón.

El gen codificante para la enzima metilenoetrahidrofolato reductasa (MTHFR) mapea en la subbanda 3 de la banda 6 de la región 1 del brazo corto del cromosoma 1 (cromosoma 1p 36.3). Se describen 15 mutaciones, de las cuales 14 son muy poco frecuentes y se relacionan con déficit severo de la producción enzimática y una muy frecuente, que por su acción leve también se denomina "polimorfismo". Este último es una modificación puntual, es decir, de una única base a nivel del ADN, en el cual se observa el cambio de una base Citosina por una base Timina en la posición 677 del gen. Esta modificación del ADN origina, a nivel de la cadena polipeptídica (proteína o enzima), la sustitución de un polipéptido por otro; en este caso de una Alanina por una Valina (220), lo cual confiere termolabilidad a la enzima y disminución de su actividad reductasa específica (140) (155) (174) (426) (466) (501) (570). Es así que, la enzima MTHFR existe en dos variantes: una no mutante (sin polimorfismo), termoestable, con 100% de su actividad y una mutante, termolábil, con el polimorfismo C677T y disminución del 50% de su actividad reductasa específica (45) (140) (155) (174) (451) (616) (669).

La situación de funcionamiento óptimo de la enzima MTHFR corresponde al homocigota normal, que no presenta polimorfismo en ninguno de los alelos del gen en cuestión. Una situación intermedia es la del heterocigota, con un alelo mutante y un alelo normal y cuyo funcionamiento enzimático oscila entre el 50 y 100%; finalmente, la situación de funcionamiento mínimo, inferior al 50% de la actividad enzimática, corresponde al homocigota mutante, con el polimorfismo C677T en ambos alelos (299). En correlación con el funcionamiento enzimático se observa que: homocigotas normales, mantienen elevados sus niveles de folato plasmático y eritrocitario y bajos sus niveles de homocisteína; homocigotas mutantes, presentan aumento de homocisteína plasmática, disminución de folato plasmático y disminución de folato eritrocitario (124) (140) (142) (238) (482) (550) y heterocigotas, presentan el mismo tipo de variación que homocigotas mutantes, aunque de menor magnitud, para homocisteína y folato plasmáticos, pero no para el folato eritrocitario, que permanece en niveles normales (93).

Si se consideran los binomios "madre-hijo", en el grupo de los casos se detectaron 14 (14%) homocigotas para el polimorfismo C677T del gen codificante de la forma mutante-termolábil de la enzima MTHFR, mientras que en el grupo control, éstos fueron 9 (9%). La diferencia entre proporciones no resulta estadísticamente significativa ($p=0,375$), siendo el OR para la homocigosidad para el polimorfismo del gen codificante de la enzima MTHFR en los binomios "madre-hijo" de 1,65 (95% IC; 0,63-4,38; $p=0,37529$). La presencia de esta variable como FR es esperable y constituye un punto de muy útil reconocimiento en cuanto a las posibilidades de desarrollar acciones preventivas a través de la suplementación con ácido fólico. Se destaca que al considerar solamente a los hijos, se observaron 20 homocigotas para el polimorfismo en el grupo caso y 10 en el grupo control, obteniéndose un OR de 2,25 (95% IC; 0,93-5,52; $p=0,07470$).

Numerosos autores comprueban que la homocigosidad para la forma termolábil de MTHFR es un factor de riesgo para descendencia con DCTN y para las enfermedades relacionadas con defecto del metabolismo de los folatos y la homocisteína (140) (155) (570) (669). En algunas poblaciones se observa que la frecuencia del polimorfismo es significativamente más elevada en madres de

niños con DCTN que en madres de niños sanos y también se comprueba que estas madres presentan aumento del nivel de homocisteína y disminución del nivel de folatos en plasma y glóbulos rojos. De la misma manera existe aumento significativo de la frecuencia de la forma mutante de la enzima MTHFR entre los afectados por DCTN (124) (140) (155) (570) (669), como sería el caso del presente estudio. Finalmente se destaca que, el riesgo para DCTN es mayor aún, si tanto la madre como el feto son homocigotas para la enzima mutante, casos en los que el riesgo para DCTN se elevaría hasta 7,2 veces respecto de la población general (466) (570).

Por otra parte, la frecuencia del polimorfismo en distintas poblaciones de raza blanca presenta, variaciones no relacionadas con la prevalencia de la malformación. Italia, cuya prevalencia para DCTN es de 1,2/1.000 presenta el polimorfismo en 16 a 18% de su población (155) (514); Irlanda, en cambio, con una prevalencia para DCTN de 6/1.000 presenta el polimorfismo en 5% de la población (514); en Holanda el polimorfismo se encuentra en el 5% y en Francia en el 10% (426). La incidencia de DCTN en Italia y Francia es más baja que en Holanda e Irlanda, siendo que la prevalencia de la mutación en población general es más elevada en aquéllos que en éstos (426). En Australia y E.U.A. el polimorfismo se encuentra en el 11% de la población (514); en Brasil en el 4% y en Japón en el 2% (514). En población general afroamericana, la prevalencia de la mutación es del 11% y entre indígenas brasileños es del 11,4%, mientras que las cifras más elevadas se detectan en población general de algunas regiones de Italia (40%) y Colombia (48%) (499). Esto sustentaría la idea que el polimorfismo no es la "causa" del defecto sino un "factor predisponente" que al interactuar con condiciones ambientales (ingesta y/o niveles de folatos maternos) origina la aparición del defecto (570).

Probablemente debido a similitudes étnicas, el presente estudio obtiene resultados similares a los del estudio realizado por de Franchis en población italiana, que establece que la homocigosidad para el polimorfismo C677T del gen de MHTFR, es un factor de riesgo moderado para espina bífida en Italia, donde la prevalencia del defecto es relativamente baja. La frecuencia de homocigosidad para la forma termolábil, de heterocigosidad y de homocigosidad para la forma normal del gen de MTHFR, en controles, fue de 16,6%; 53,7% y 29,7% respectivamente; y en casos, de 25,6%; 43,8% y 30,6% respectivamente, siendo el OR para espina bífida asociada al genotipo homocigota termolábil de 1,73 (95% IC; 1,15-2,59) en comparación con homocigotas normales y heterocigotas (155) (384).

El riesgo más elevado para espina bífida en asociación al genotipo homocigota termolábil para el gen de la enzima MTHFR, se observó en Atlanta (E.U.A.), Irlanda y Holanda (OR=11,89; 3,47 y 2,87 respectivamente). En contraste, los riesgos calculados en estudios sobre población de Inglaterra y Francia no fueron elevados, siendo el OR para el conjunto de los países europeos, de 1,99 (95% IC; 1,19-2,35) (155).

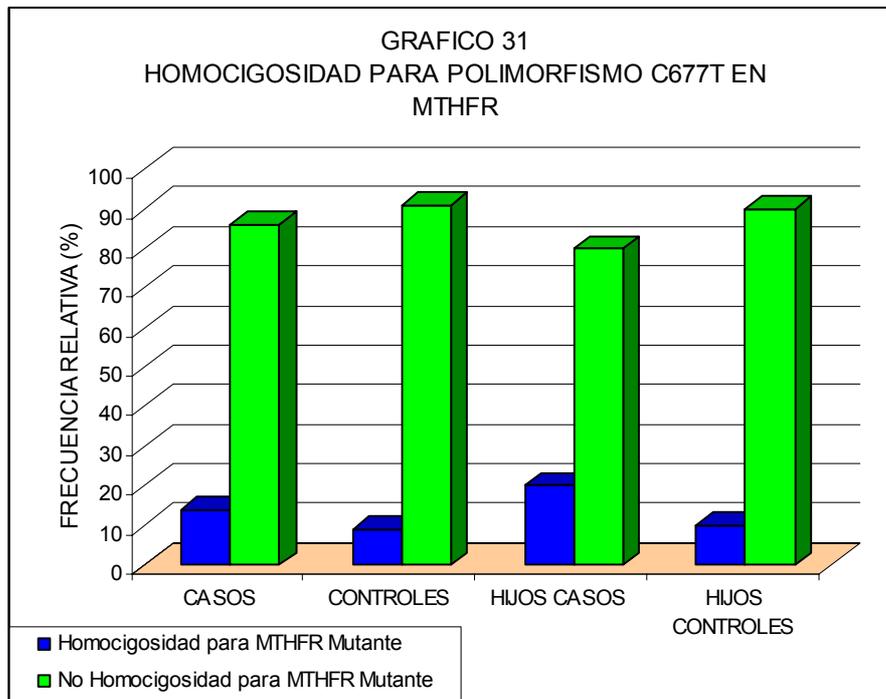
En población holandesa se observa una prevalencia para el polimorfismo de 8.4% en población general y se obtiene un OR de 1,9 (95% IC; 1,1-3,3) para madres de niños con DCTN en comparación a madres de niños sanos y de 1,5 (95% IC; 0,74-3,1) para niños con DCTN en comparación con niños sanos. Estos hallazgos confirmarían que el polimorfismo C677T es un factor de riesgo genético para DCTN en Holanda (633).

En población canadiense la homocigosidad para la forma termolábil de la enzima se asocia a un OR de 7,2 para DCTN en la descendencia (95% IC; 1,8-30,3; p=0,001) (466).

En población mexicana la proporción de homocigotas mutantes entre casos es significativamente más elevada respecto de controles (39,6% vs. 9,1%), siendo el OR de 6,1 (95% IC; 1,56-23,6) en comparación a madres homocigotas normales y heterocigotas (385).

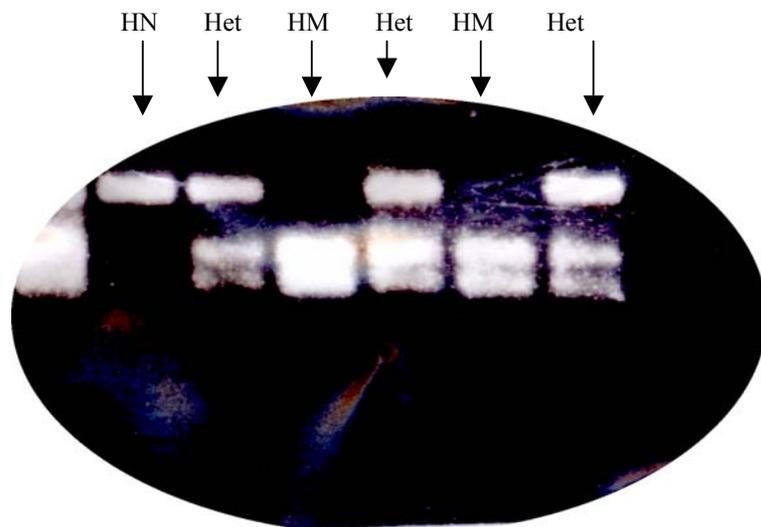
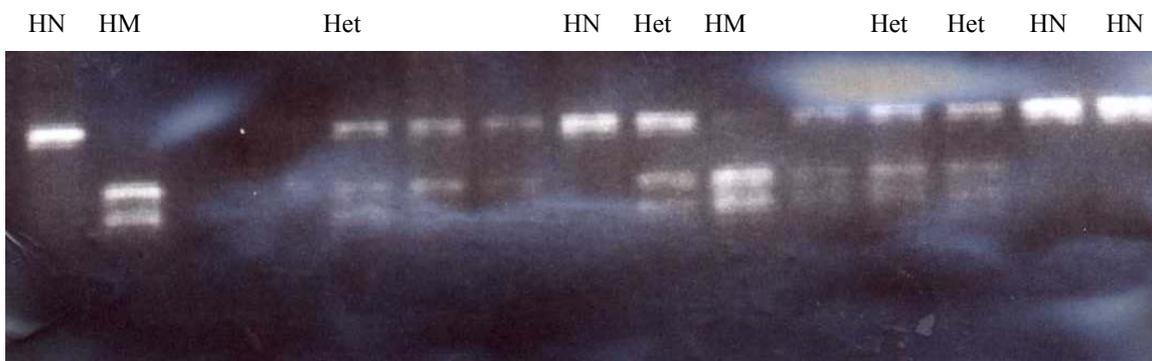
En casos de *espina bífida familiar* (EBF) (más de un individuo afectado por familia) el polimorfismo C677T del gen de MTHFR no se asociaría a aumento de riesgo (288).

Otras anomalías multifactoriales fueron asociadas a MTHFR termolábil y alteración del metabolismo de los folatos. En población italiana, la frecuencia del polimorfismo entre madres de niños con hendiduras orofaciales no sindrómicas es significativamente más elevada que en madres de niños sanos, siendo el OR de 2,75 (95% IC 1,30-5,57). Los resultados sugieren la participación del metabolismo del folato en la etiopatogenia de las hendiduras orofaciales e indican el efecto del genotipo materno más que del genotipo embrionario (384).



Fuente: Elaboración propia de datos de entrevistas a casos y controles. Años 1999-2001.

A continuación se observa fotografía del resultado obtenido por corrida electroforética de productos (ADN amplificado por PCR) digeridos con enzimas de restricción. Las muestras de individuos **homocigotas normales (HN)** se presentan como una única banda horizontal (no hubo digestión enzimática debido a la ausencia del polimorfismo C677T); los **heterocigotas (Het)** presentan tres bandas paralelas (un alelo se digirió en dos bandas por presentar el polimorfismo y el otro alelo no, por no presentarlo) y los **homocigotas mutantes (HM)** presentan solamente las dos bandas paralelas inferiores porque se digirieron ambos alelos por presentar ambos el polimorfismo.



B) CONCLUSIONES

A partir de los resultados del presente estudio y de su interpretación en relación a lo referido en la literatura, se elaboran las conclusiones que se enuncian a continuación. Se aclara que, dado que no se logró el tamaño muestral originariamente calculado, las mismas se tendrán en cuenta con cautela y no se considerarán definitivas, sobre todo las referidas a las variables que no lograron significancia estadística.

La continuación de este trabajo, en pos de aumentar su tamaño muestral y de profundizar el estudio de aquellas variables que dieron resultados "no esperables", resulta de muy difícil realización dadas las condiciones poco favorables que afectan este tipo de actividad en nuestro medio.

Como primera conclusión, teniendo en cuenta que fue la variable de mayor interés, por su relación con la patología y por no haber sido antes explorada en nuestra población, se destaca que *la homocigosidad para el polimorfismo C677T en el gen codificante de la enzima MTHFR, se asociaría a aumento de riesgo para DCTN*. De esta manera, los DCTN en la población estudiada podrían considerarse DCTN folato-sensibles y por lo tanto prevenibles mediante el uso periconcepcional de ácido fólico. Ésta es realmente la "conclusión principal", ya que a partir de ella se podría proponer con fundamento científico la fortificación con ácido fólico de algún alimento de consumo masivo.

La segunda conclusión, que corrobora lo antedicho, corresponde a que *la alimentación materna completa se asociaría a disminución de riesgo para DCTN*. A partir de esto podría decirse que la ocurrencia de DCTN en la población estudiada debería prevenirse, sobre todo, mediante la fortificación de alimentos de consumo masivo, ya que la suplementación vitamínica periconcepcional tiene menor alcance poblacional y resulta más útil a la disminución de la recurrencia.

Si bien *la anemia materna no se asociaría a aumento de riesgo para DCTN*, se observa que *la suplementación con hierro se relacionaría con disminución de riesgo para el defecto en la población estudiada*. Esta aparente contradicción se discutió anteriormente y en definitiva lo que resulta de importancia es que la suplementación con hierro contribuye a mejorar la calidad de la alimentación materna con el comprobado beneficio sobre el desarrollo embrionario.

En concordancia con lo antedicho, se destaca que en familias en las que la predisposición genética aumenta el riesgo para anomalías multifactoriales, se hace más necesario aún, apelar a factores protectores ambientales para disminuir dicho riesgo. En este punto se destaca la importancia del factor genético familiar en relación con la aparición de anomalías multifactoriales. Esto se evidencia en que *la ocurrencia de anomalías multifactoriales entre parientes cercanos aumentaría el riesgo para DCTN en la descendencia en la población estudiada*.

Por otra parte, pero también confirmando los datos provenientes de la literatura, se observa que *el embarazo previo reciente, el aborto previo reciente y la gemelaridad aumentarían el riesgo para DCTN en esta población*.

De la misma manera, *las medicaciones maternas consideradas "seguras para el embarazo" no se asociarían a aumento de riesgo para DCTN, mientras que los antiepilépticos sí se asociarían a aumento de dicho riesgo en la población estudiada.*

Si bien la *hipertensión arterial gestacional* en la literatura no se asocia específicamente a aumento de riesgo para DCTN, según los datos del presente estudio, la misma estaría *asociada con aumento de riesgo para este tipo de defecto en la población estudiada.*

El consumo de ACO, acerca del cual existen opiniones bastante divergentes, según datos del presente trabajo, estaría *asociado a aumento de riesgo para DCTN.*

Hipotensión gestacional, infecciones maternas en general, infección urinaria en particular, vómitos maternos, hipertermia y otras enfermedades maternas no se asociarían a aumento de riesgo para DCTN en la población estudiada.

Al igual que lo referido en la literatura, *el consumo de alcohol durante el embarazo se asociaría a aumento de riesgo para DCTN en la población estudiada*, no así el consumo de tabaco ni de café.

También *el contacto con plaguicidas durante los primeros meses de la gestación se asociaría a aumento de riesgo para DCTN en la población estudiada.*

Finalmente se destaca que, si bien las conclusiones no se consideran definitivas, podrían ser utilizadas para comenzar a desarrollar acciones de prevención, sobre todo relacionadas con el estilo de vida materno.

B.2) ACCIONES DE PREVENCIÓN PRIMARIA, SECUNDARIA Y TERCIARIA.

El *derecho a la salud* debe incluir el acceso de toda familia a los métodos y técnicas médicas para reducir al mínimo el riesgo del nacimiento de un niño con una enfermedad genética, defecto congénito o retraso mental, así como a los procedimientos de diagnóstico precoz, tratamiento y rehabilitación en caso de individuos ya afectados.

Las acciones de salud en materia de Genética comprenden el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades de origen genético y los defectos congénitos, siendo sus objetivos prevenir la ocurrencia y recurrencia (*prevención primaria*); prestar asistencia a los mismos una vez ocurridos (*prevención secundaria: detección temprana y tratamiento precoz*) y prevenir sus complicaciones y minimizar los daños (*prevención terciaria: rehabilitación médica, psicológica y social*) (493).

La eficacia de estas acciones se mide a partir de la disminución de la frecuencia de enfermedades genéticas y anomalías congénitas y principalmente a partir de la cobertura de servicios de prevención primaria, secundaria y terciaria cuyas funciones son minimizar el impacto médico psicológico y social producido por estas afecciones y mejorar la calidad de vida de la población. Respecto de esto último es fundamental que dichos programas se conciben en estrecha integración con los demás programas de salud.

A continuación se comentarán conceptos generales relacionados con acciones de prevención primaria, secundaria y terciaria en Genética Médica y luego se especificarán acciones para prevenir ocurrencia y recurrencia de DCTN.

C.1) Aspectos Generales

La prevención primaria de los trastornos genéticos y anomalías congénitas es factible en un número limitado de circunstancias. Por ejemplo, pueden realizarse acciones de prevención primaria ante causas conocidas y evitables, como infecciones o teratógenos; ante factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de malformaciones, como diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo o edad materna avanzada; o si existe la posibilidad, realizar examen sistemático a la población con métodos de diagnóstico prenatal, mediante ecografía obstétrica, alfa-feto proteína y en caso de existir indicación, estudios cromosómicos prenatales.

Las acciones de *prevención primaria* en Genética Médica podrían concentrarse en:

- Disminuir la exposición a mutágenos y teratógenos; realizar campañas de educación pública acerca de los riesgos del uso de medicamentos y tóxicos durante la etapa periconcepcional y prenatal.
- Difundir la importancia del asesoramiento preconcepcional en la prevención de las anomalías congénitas en la descendencia; difundir la importancia del cuidado prenatal en la prevención de complicaciones del embarazo con repercusión en la salud materno-fetal.

- Difundir la importancia de una buena alimentación y suplementación vitamínica materna en etapa periconcepcional y embarazo.
- Realizar campañas de vacunación antirrubéolica y antitetánica entre mujeres en edad fértil.
- Actualizar la legislación que permita la interrupción de la gestación por causas fetales y proteja a la madre en tales circunstancias.
- Promover el amplio acceso de la población a servicios de atención prenatal, en el subsector público, al comienzo del segundo trimestre de la gestación.
- Desalentar los embarazos en mujeres mayores de 40 años; realizar cariotipo fetal en embarazadas de esta edad o en las que presentan antecedentes de anomalías cromosómicas en la descendencia.
- Detectar prenatalmente los DCTN y otras anomalías diagnosticables mediante ecografía obstétrica y alfa-feto proteína.
- Contar con laboratorios y centros obstétricos especializados para llevar a cabo técnicas de diagnóstico prenatal. Contar con organismos de control de calidad para garantizar el servicio ofrecido.
- Contar con agentes de salud capacitados para realizar asesoramiento genético previo y posterior al diagnóstico prenatal.

Si bien la aplicación sistemática de todo lo hasta aquí mencionado, disminuiría notablemente los casos de síndrome de Down, de DCTN, de rubeola congénita, de retardo mental por consumo materno de alcohol y otros tóxicos, por diabetes o epilepsia materna, la ocurrencia de las demás patologías de causa genética, es decir "las no prevenibles" o "no diagnosticables tempranamente", no se vería modificada. Para estos individuos y sus familias, es importante que el sistema de salud cuente con medios que satisfagan la demanda de diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y asesoramiento genético para prevenir la recurrencia.

La *prevención secundaria* comprende: diagnóstico, tratamiento y asesoramiento familiar. Algunas de sus acciones pueden desarrollarse desde la atención primaria de la salud (por ejemplo detección temprana y tratamiento precoz de luxación congénita de caderas); otras requieren recursos más especializados y derivaciones a centros de mayor complejidad (por ejemplo diagnóstico precoz y tratamiento de hipotiroidismo congénito; diagnóstico y asesoramiento de síndromes génicos o cromosómicos). Es importante destacar en este punto que la prevención secundaria de la patología congénita debe incluir el *asesoramiento genético* y debe considerar a la familia como una unidad sobre la cual actúan factores genéticos y ambientales capaces de originar patología, con lo cual, la acción de prevención secundaria debe, no sólo realizar un diagnóstico específico, sino también actuar a largo plazo realizando seguimiento y asistencia del paciente y su familia y previniendo la influencia de otros factores.

La **prevención terciaria** focaliza sus acciones en la rehabilitación del individuo afectado; trata de evitar complicaciones que tienden a empeorar la calidad de vida y realiza el sostén médico, psicológico y social del paciente y su familia.

C.2) Aspectos específicos relacionados con la prevención de DCTN.

En el caso particular de DCTN es mucho lo que se puede hacer desde las tres etapas de la prevención

Respecto de su **prevención primaria** las principales acciones se referirían a:

- Difusión de información y educación sanitaria acerca de qué son las malformaciones congénitas, en este caso DCTN, cuál es su frecuencia, cómo afectan a la población y cómo pueden prevenirse. Establecer un mecanismo de comunicación entre la población y los centros y profesionales capacitados para brindar información, detectar precozmente situaciones de riesgo y dar orientación a las mismas.
- Creación de legislación que establezca e implemente la fortificación de alimentos de consumo masivo con dosis adecuadas de ácido fólico.

En muchos países existe esta modalidad de prevención primaria con muy buenos resultados en cuanto a disminución de ocurrencia. Al respecto, en E.U.A. por decisión la F.D.A. (Food and Drugs Administration), se realiza la fortificación de cereales (100 microgramos por porción), harinas y pastas (140 microgramos de ácido fólico por 100 gramos de producto); gracias a lo cual, desde 1997, toda mujer "media" estadounidense consume diariamente 100 microgramos de ácido fólico (280). Otros países que también realizan fortificación de alimentos de consumo masivo son Chile, España, Holanda, Hungría e Irlanda. En Hungría, desde 1997, se fortifica harina con ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6. En este país los objetivos no fueron únicamente disminuir la ocurrencia de anomalías congénitas, sino también actuar sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular del adulto. En Chile la fortificación de harina de panificación, se implementó a partir del 1 de enero de 1999 y a partir de enero del año 2000 la misma se hizo obligatoria, correspondiendo los niveles de fortificación a 220 microgramos de ácido fólico por 100 gramos de harina (107). La modalidad antes mencionada sería la más adecuada a nuestro país, ya que en nuestro medio, el déficit nutricional crónico, la falta de información y la elevada proporción de embarazos no planificados, hacen necesaria una prevención permanente y sostenida en el tiempo.

Por otra parte, países industrializados, como Australia y Holanda, mantienen la recomendación únicamente hacia las mujeres que planean un embarazo y a las embarazadas en sus primeros meses (106). En dichos países esta modalidad resulta eficaz, probablemente porque se trata de poblaciones con adecuada planificación familiar, buen estado nutricional, educación para la salud y acceso oportuno a los servicios médicos.

El nivel adecuado de ácido fólico puede lograrse combinando: el consumo de alimentos fortificados con ácido fólico (para tener alcance poblacional masivo y prevenir *ocurrencia*); el consumo de suplementos dietarios conteniendo dosis adecuadas de la vitamina (para prevención de *recurrencia* ya que es más probable que una mujer que ya ha tenido un hijo afectado "se ocupe" de

suplementarse); y finalmente, mejoría de la calidad de alimentación, mediante el aumento del consumo de alimentos naturales ricos en la vitamina. La dosis recomendada para prevenir ocurrencia es de 0,4 a 1,0 mg/día, sea en suplemento vitamínico o mediante alimentos enriquecidos.

En líneas generales, reuniendo las tres fuentes mencionadas, la recomendación para prevenir *ocurrencia* en una mujer sana es de hasta 1g/día, ya que según algunos autores, dosis superiores enmascararían síntomas hematológicos de anemia megaloblástica y retrasarían su diagnóstico. La dosis recomendada para prevenir *recurrencia* es de 4 mg/día. Esta misma dosis se utiliza en madres epilépticas que reciben tratamiento farmacológico con cualquiera de los antiepilépticos habitualmente utilizados. También ésta es la dosis recomendada en caso de consumo de "medicamentos antifolato". Es importante recordar que la suplementación debe comenzar un mes antes de la concepción y continuar por lo menos hasta completar el primer trimestre. No existe contraindicación para continuar la suplementación hasta el final del embarazo y durante el puerperio ya que otros efectos benéficos del ácido fólico corresponden a evitar el envejecimiento placentario, prevenir la anemia materna y prevenir fenómenos tromboembólicos. También se recomienda evitar el consumo de anticonceptivos orales (ACO); si la mujer es consumidora habitual de ACO, debe suspender su uso y realizar suplementación con ácido fólico, durante los 3 meses previos al embarazo y continuar durante el primer trimestre de gestación.

- Realizar suplementación con hierro, calcio, zinc y vitamina A en dosis adecuadas.
- Evitar la aparición o realizar control y tratamiento de anemia, hiperemesis, hipertensión e hipotensión arterial, hipertermia, infecciones y demás enfermedades maternas.
- Realizar control estricto de madres epilépticas y utilizar dosis de suplementación con ácido fólico en función del tratamiento farmacológico que reciben.
- Supervisar toda medicación consumida por la embarazada; desanimar la automedicación de todo tipo, inclusive con drogas de venta libre.
- Desanimar el consumo de tabaco, alcohol y café en las mujeres embarazadas.
- Fomentar actividad física adecuada en función de mantener el peso, el índice de masa corporal y el aumento de peso dentro de lo aconsejable.
- Evitar exposición a ambientes con altas temperaturas o donde se utilicen sustancias tóxicas o plaguicidas.
- Prolongar los intervalos intergestacionales a más de 12 meses, y realizar si es posible suplementación durante este período, principalmente si el embarazo anterior fue un aborto espontáneo.
- Realizar consulta especializada en caso de haber sufrido dos o más abortos espontáneos.
- Realizar consulta especializada si existen antecedentes familiares de malformaciones.

En una situación intermedia entre las acciones de prevención primaria y secundaria, es importante mencionar la *reparación quirúrgica intraútero* del defecto. Si bien la misma, ni en Argentina ni en los demás países emergentes, constituye una práctica de rutina, y probablemente por mucho tiempo no llegue a serlo, su desarrollo y perfeccionamiento son de notable interés, ya que realizada tempranamente (semana 20 de la gestación), disminuye el daño que sufre el tejido medular por contacto con el líquido amniótico, la probabilidad de desarrollar malformación de Arnold Chiari de tipo II y su consecuente hidrocefalia.

La *prevención secundaria* corresponde, al diagnóstico prenatal del DCTN (alfa-feto proteína y diagnóstico ecográfico) en vistas de programar el nacimiento por cesárea para evitar el daño mecánico agregado por el pasaje por canal de parto en caso de producirse el nacimiento por vía vaginal. También en este punto se incluye la reparación quirúrgica del DCTN, inmediata al nacimiento, con derivación ventrículo-peritoneal, si fuera necesario, para evitar la hidrocefalia y sus secuelas, como así también las demás intervenciones clínicas y quirúrgicas tendientes a estabilizar al paciente, contener a la familia y procurarles una calidad de vida aceptable.

También a prevención secundaria corresponde el *asesoramiento genético*, cuya importancia es indiscutible, ya que los DCTN tienen riesgo de recurrencia para la hermandad (mínimo de 4%), que puede aumentar si existe más de un afectado en la familia y que puede disminuir mediante el uso adecuado de ácido fólico en futuros embarazos.

La *prevención terciaria* debe focalizarse en brindar medios, desde el sistema de salud, para que estos pacientes puedan realizar su rehabilitación física, lograda por medios ortopédicos, fisioterapéuticos y neuroquirúrgicos, tendientes a procurarles la máxima autonomía de movimiento de que sean capaces y su rehabilitación esfinteriana, de gran trascendencia, no solamente por la repercusión familiar y social de la misma, sino principalmente porque la consecuencia más dramática de no lograrla, es la insuficiencia renal crónica terminal, hacia la que evolucionan muchos de estos pacientes.

Finalmente se destacan a este nivel, las acciones que intentan lograr la inserción escolar, laboral y social de las personas con mielomeningocele. En este punto el sistema de salud probablemente se vea bastante excedido en sus funciones aparentemente "muy específicas". Sin embargo, de las políticas de Salud Pública, como así también de la actitud y del compromiso que tengan las instituciones del sistema de salud y sus profesionales, depende la manera en que se considere y se brinden oportunidades a las personas con discapacidad física y/o mental.

BIBLIOGRAFIA, GLOSARIO, INDICE DE ABREVIATURAS Y ANEXOS

A) BIBLIOGRAFIA CITADA EN EL TEXTO

1. Abernathy J.R. et al. (1996) Smoking as an independent variable in a multiple regression analysis upon birth weight and gestation. *Am J Public Health*. 56:636-633.
2. Adams M.M. et al. (1989) Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. *J Am Coll Cardiol*. Aug.14(2):432-442.
3. Adzick N.S. et al. (1998) Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet*. 352:1675-1676.
4. Aicardi J. (1992) Diseases of the Nervous System in Childhood. *McKeith Press*, London. Pp. 215-127.
5. Alaily A.B. et al. (1978) Pulmonary ventilation in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 85:518-524.
6. Alam N. (2000) Teenage motherhood and infant mortality in Bangladesh: maternal age-dependent effect of parity one. *J Biosoc Sci*. Apr; 32(2):229-36.
7. Alembik Y. et al. (1995) Prevalence of Neural Tube Defects in Northeastern France (1979-1992). Impact of Prenatal Diagnosis. *Ann Genet*. 38(1):49-53.
8. Alfthan G. et al. (1997) Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. Research Letters. *The Lancet*. Vol 349:397.
9. Alvear J. et al. (1998) Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects: importance of early diagnosis and nutritional treatment. *Rev Med Chil*. Apr; 126(4):407-412.
10. Allen W. (1996) Folic acid in the prevention of birth defects. *Current Opinion in Pediatrics*. 8:630-634.
11. Andersson R. et al. (1997) Maternal nutrition and socio-economic status as determinants of birthweight in chronically malnourished african women. *Trop Med Int Health*. Nov; 2(11):1080-1087.
12. Antipatis C. et al. (1998) Effects of maternal vitamin A status on fetal heart and lung: changes in expression of key developmental genes. *Am J Physiol*. Dec;275 (6 Pt 1): L 1184-1191.
13. Apak R.A. et al. (2001) Transient intrauterine hypotension: effect on newborn rat brain. *Pediatr Res*. Jan;49(1):45-49.
14. Arias F. Et al. (1978) Aortic stenosis and pregnancy. *J Reprod Med*. 20:231-232.
15. Arnon J. et al. (2000) The use of psychiatric drugs in pregnancy and lactation. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 37(3):205-222.
16. Arpino C. et al. (2000) Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia*. Nov; 41(11):1436-1443.
17. Awe R.J. et al. (1979) Arterial Oxygenation and alveolar-arterial gradients in term pregnancy. *Obstet Gynecol*. 53:182-186.
18. Bahna S.L. et al. (1982) The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta Allergol (kbh)* 27:397-406.
19. Baird P.A. et al. (1994) Maternal age and oral cleft malformations: data from a population-based series of 576.815 consecutive livebirths. *Teratology*. Jun; 49(6):448-451.
20. Baldwin G.R. et al. (1987) New lung functions and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 127:235-239.
21. Balog B. et al. (1984) Unilateral duplication of the femur associated with myelomeningocele. *J Pediatr Orthop*. Aug;4(4):488-489.
22. Ballatd J.L. et al. (1984) High malformations rates and decreased mortality in infants of diabetic mothers managed after the first trimester (1956-1978). *Am J Obstet Gynecol*. 148:111-118.
23. Bankier A. et al. (1989) *POSSUM*. Pp.10:51.
24. Bannister C.M. (2000) The case "for and against" intrauterine surgery for myelomeningoceles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Sep; 92(1):109-113.
25. Barber R. et al. (1998) Lack of association between mutations in the folate receptor-alfa gene and spina bifida. *Am J Med Genet*. 76:310-317.
26. Barbero P. (1999) Boletín del Centro Nacional de Genética Médica. No. 1.
27. Bardy A.H. (1987) Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand*. 75:356-360.
28. Barreiro C.Z. et al. (1976) Prevalence of genetics diseases in a reference pediatric hospital. *Excerpta Med Intl Congr Series* 397:60.
29. Bauer M.K. et al. (1995) The fetal somatotrophic axis during long term maternal undernutrition in sheep: evidence for nutritional regulation in utero. *Endocrinology*. Mar; 136(3):1250-1257.
30. Becerra J.E. et al. (1990) Diabetes mellitus during pregnancy an the risks for specific birth defects: a population based case-control study. *Pediatrics*. 85:1.

31. Behrman C.A. et al. (1990) Nausea and vomiting during teenage pregnancy: effects on birth weight. *J Adolesc Health Care*. Sep;11(5):418-422.
32. Bergmann K.E. et al. (1980) Abnormalities of hair zinc concentration in mothers of newborn infants with spina bifida. *Am J Clin Nutr*. Oct; 33(10):2145-2150.
33. Berkowitz G.S. (1981) An epidemiologic study of preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 113:81-92.
34. Bertollini L. et al. (1987) Anticonvulsant drugs in monotherapy: Effect on the fetus. *Eur J Epidemiol*. 3:164-171.
35. Bianchi F. Et al. (2000) Environment and genetics in the etiology of cleft lip and cleft palate with reference to the role of folic acid. *Epidemiol Prev*. Jan-Feb; 24(1):21-27.
36. Billings R.E. et al. (1984) Decreased hepatic 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase activity in mice after chronic phenytoin treatment. *Mol Pharmacol*. 24:459-466.
37. Bithell J.F. et al. (1983) Association between malignant disease un children and maternal virus infections. *Br Med J*. 1:706-708.
38. Bjerkedal T. et al. (1985) Course and outcome of pregnancy in women with pulmonary tuberculosis. *Scand J Respir Dis*. 56:245-250.
39. Bjerkedal T. et al. (1973) The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 52: 245-248.
40. Black R.E. (2001) Micronutrients in pregnancy. *Br J Nutr*. May. 85 Suppl 2: S 193-197.
41. Blatter B.M. et al. (1996) Spina bifida and parental occupation. *Epidemiology*. Mar; 7(2):188-93.
42. Blatter B.M. et al. (2000) Spina bifida and parental occupation: results from three malformation monitoring programs in Europe. *Eur J Epidemiol*. Apr; 16(4):343-351.
43. Blatter B.M. et al. (1996) Spina bifida and parental occupation in a Swedish register-based study. *Scand J Work Environ Health*. Dec; 22(6):433-437..
44. Blechner J.N. et al. (1978) Oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion concentrations in arterial blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 100:1-6.
45. Blom H. (1998) Determinants of plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr*. 67:188-189.
46. Blumenfeld Z. et al. (1991) Anticardiolipin antibodies in patients with recurrent pregnancy wastage. *Obstet Gynecol*. 78: 584-589.
47. Bobrowitz ID. (1984) Ethambutol in pregnancy. *Chest*. 66:20-24.
48. Boisselier P. et al. (1995) Prolonged pregnancy. Review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 24(7):739-746.
49. Boneva R.S. et al. (1999) Nausea during pregnancy and congenital heart defects: a population- based case-control study. *Am J Epidemiol*. Vol 149, Issue 8: 717-725.
50. Borman G.B. et al. (1986) Risk factors in the prevalence of anencephaly and spina bifida in New Zealand. *Teratology*. 33:221..
51. Bosco C. et al. (1989) Immaturity of syncytial trophoblast in maternal malnutrition. Ultrastructural analysis. *Rev Med Chil*. Feb;117(2):123-128.
52. Bostom A. et al. (1999) Niveles de homocisteína e incidencia de accidente cerebrovascular isquémico en personas ancianas: el estudio de Framingham. *Ann Intern Med*. 131:352-355.
53. Botto L. et al. (1999) Neural Tube Defects, Review Articles. *Medical Progress*. Vol 341. No. 20. Nov11:1509-1519.
54. Botto L. et al. (1996) Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population -based, case-control study. *Pediatrics*. Nov 98(5):911-917.
55. Botto L. et al. (2000) Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol*. Vol 151. Issue 9: 878-884.
56. Bourtourline-Young H. et al. (1975) Alveolar carbon dioxide levels in pregnant, parturient and lactating subjects. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 63:509-528.
57. Boutros P. et al. (1982) Urinary infection. *Am J Obstet Gynecol*. 112:379-381.
58. Bower E. et al. (1997) Does periconceptional multivitamin use reduce the risk for neural tube defects?. *Am J Med Genet*. 70:206.
59. Braam R.L. et al. (1998) Vomiting after the first trimester of pregnancy: an alarming symptom. *Ned Tijdschr Geneesk*. Apr 4;142(14):753-757.
60. Bracero L.A. et al. (1998) Optimal maternal weight gain during singleton pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 46(1):9-16.
61. Bracken M.B. et al. (1988) Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol*. Dec;7(4):309-317.
62. Brouwer I.A. et al. (2000) Homocysteine metabolism and effects of folic acid supplementation in patients affected with spina bifida. *Neuropediatrics*. Dec; 31(6):298-302.
63. Brown A.S. et al. (1997) Sex differences in prevalence of congenital neural defects after periconceptional famine exposure. *Epidemiology*. Jan;8(1):55-58.

64. Brown H. (1991) Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol.* 34:17-26.
65. Browne V. (1983) The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynecol Br Empire.* 60:141-147.
66. Brownell L.G. et al. (1986) Breathing during sleep in normal pregnant women. *Am Rev Resp Dis.* 133:38-41.
67. Bruner J.P. et al. (2000) In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy. *Fetal Diagn Ther.* Mar-Apr;15(2):83-88.
68. Bryant P.L. et al. (2001) Teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in mice lacking the expression of EGF and/or TGF- α . *Toxicol Sci.* Jul; 62(1):103-114.
69. Buccinazza S.S. et al. (1994) Prevalence of NTD in Cape town, South Africa. *Teratology.* 50(3):194-199.
70. Buehler B.A. et al (1994) Biochemical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome. *Neurol Clin.* Nov; 12(4):741-748.
71. Buehler B.A. (1995) Cocaine: how dangerous is it during pregnancy?. *Nebr Med J.* May; 80(5):116-117.
72. Bung P. et al. (1993) Folic acid supply in pregnancy: results of a prospective longitudinal study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Feb; 53(2):92-99.
73. Byrne J. et al. (1986) Neural tube defects in spontaneous abortions. *Am J Med Genet.* 25:327.
74. Caballero M. (2000) El desarrollo cognitivo y de la capacidad de aprender en niños con mielomeningocele. Inserción escolar. *Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires.* Vol 42. No. 189. Número Especial sobre Mielodisplasia: Actualización. Páginas 286-289.
75. Calzolari E. Et al. (1995) Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. EUROCAT Working Group. *Am J Med Genet.* Aug 28; 58(2):187-194.
76. Calzolari E. et al.(1997) Are omphalocele and neural tube defects related congenital anomalies?: Data from 21 registries in Europe (EUROCAT). *Am J Med Genet.* Oct 3;72(1):79-84.
77. Calzolari E. et al. (1993) Omphalocele and gastroschisis: a collaborative study of five Italian congenital malformation registries. *Teratology.* Jan; 47(1):47-55.
78. Campbell M.F. et al. (1980) *Urology.* Vol 2. 3rd Edithion. WB Saunders (ed). Philadelphia. Pp. 1379.
79. Canfield M.A. et al. (1996) Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas I. Descriptive epidemiology. *Am J Epidemiol.* Jan 1; 143(1):1-11.
80. Carmi R. et al. (1994) Spontaneous abortion-high risk factor for neural tube defects in subsequent pregnancy. *Am J Med Genet.* 51:93-97.
81. Carter C.O. et al. (1986) Spinal dysraphism: genetic relation ti neural tube malformations. *J Med Genet.* 13: 343.
82. Caruso A. et al. (1994) Pregnancy outcome in women with cardiac valve prothesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Mar 31;54(1):7-11.
83. Case M.T. et al. (2001) Rat and rabbit oral developmental toxicology studies with two perfluorinated compounds. *Int J Toxicol.* Mar-Apr; 20(2):101-119.
84. Castilla E. et al. (1985) Epidemiology of neural tube defects in South America. *Am J Med Genet.* Dec; 22(4):695-702.
85. Castilla E. et al. (1974) Estudio Latinoamericano sobre Malformaciones Congénitas. *Bol Of Sanit Panam.* 78(6):494.
86. Castilla E. et al. (1999) Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 86:9-14.
87. Cattanaach S. et al. (1993) Pregnancy hazards associated with low maternal body mass indices. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* Feb; 33(1):45-47.
88. Cayol V. et al. (2000) Pregnancy and drug abuse: current situation and therapeutic strategies. *Ann Med Interne (Paris).* Oct;151 Suppl B:B20-26.
89. CDC. (1994) Monthly Vital Statistics Report. *Advance Report Of Final Natality Statistics.* Vol. 43. No.5. Supplement. Oct.25.
90. CDC. (1997) Monthly Vital Statistics Report. *Advance Report of Final Natality Statistics, 1992.* Vol 48. No.9. Supplement. Nov.29.
91. Centers for Disease Control and Prevention. (1998) Prevalence of Spina Bifida at birth. USA. 1983-1990: a comparison of two surveillance systems. *MMWR;* 45(No.SS-2):15-26.
92. Clark P. et al. (1999) Interaction of the protein C/protein S anticoagulant system, the endothelium and pregnancy. *Blood Rev.* Sep;13(3):127-146.
93. Clarke P. et al. (1985) Spina bifida and anencephaly: miscarriage as possible cause. *Brit Med J.* 4:743-746.
94. Clarren S.K. et al. (1988) Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *J Pediatr.* 92:64-67.
95. Clarren S.K. et al. (1989) Hyperthermia: a prospective evaluation of a possible teratogenic agent in man. *J Pediatr.* 95:81.
96. Clinical Cytogenetics: General Principles and Autosomal Abnormalities. (1991) Chapter 9.. *Genetics in Medicine.* Thompson & Thompson Fifth Edition. Pp. 204-205; (no figura el nombre del autor del capítulo; el nombre del editor y del autro del libro es el mismo).

97. Cnattingius S. et al. (1998) Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* Jan 15; 338(3):147-52.
98. Cocilovo G. et al. (1987) Glycosylated hemoglobin assay as a test for detection and surveillance of gestational diabetes. A reappraisal. *Diabetes Metab.* 13:426-430.
99. Cole W.A. et al. (1980) Trasler DG. Gene-teratogen interaction in insulin-induced mouse exencephaly. *Teratology.* Aug; 22(1):125-139.
100. Coles C.D. et al. (1994) Characteristics in clinically normal, non dysmorphics neonates. *J Pediatr* 105:445-451.
101. Colomina M.T. et al. (2001) Interactions in developmental toxicology: combined action of restraint stress, caffeine, and aspirin in pregnant mice. *Teratology.* Mar; 63(3):144-51.
102. Colwell J. (1997) Elevated plasma homocysteine and diabetic vascular disease. *Diabetes Care.* Vol20. No. 12:13.
103. Congenital Malformations Worldwide: a report from The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. International Centre for Birth Defects, Italy. 1997.
104. Cooke C.W. et al. (1980) Fetal and maternal outcome in asymptomatic bacilluria of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 36:840-844.
105. Copp A.J. et al. (1989) Does lumbosacral spina bifida arise by failure of neural folding or by defective canalisation? *J Med Genet.* Vol 26:160-166.
106. Cornel M.C. et al. (1997) Comparison of national policies on periconceptional use of folic acid to prevent spina bifida and anencephaly (SBA). *Teratology.* 55:134-137.
107. Cortés F. et al. (2000) La importancia del ácido fólico en la medicina actual. Artículo de Revisión. *Rev Méd Chile.* 128:213-220.
108. Cotrill C.M. et al. (1987) Propranolol therapy during pregnancy, labor and delivery: evidence of transplacental drug transfer and impaired neonatal drug disposition. *J Pediatr.* 91: 812-814.
109. Cowett R. et al. (1991) Diabetes and Endocrine Diseases. *Fetal and Neonatal Effects of Maternal Disease.* Avron & Edwin (eds) Mosby Year Book. Cap12:303-320.
110. Craig D.B. et al. (1985) Airway closure in pregnancy. *Cam Anaesth Soc J.* 22:665-672.
111. Crandall J. et al. (1997) Folic acid and pregnancy. *Am J Med Genet.* 55:134-135.
112. Crane J. (1995) Sonographic Detection of Neural Tube Defects. *Maternal Serum Screening for Fetal Genetics Disorders.* Sherman and Simpson (eds). Churchill Livingstone. Pp. 59-73.
113. Creagh M.D. et al. (1991) Screening in lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. *J Clin Pathol.* 44:45-47.
114. Cremer R. et al. (1998) Latex allergy in spina bifida patients-prevention by primary prophylaxis. *Allergy.* 53:709-711.
115. Cruz M. et al. (1998) *Atlas de Síndromes Pediátricos.* ESPAXS Publicaciones Médicas. Barcelona. Pp. 17.
116. Cruz M. et al. (1998) *Atlas de Síndromes Pediátricos.* ESPAXS Publicaciones Médicas. Barcelona. Pp. 15.
117. Cruz M. et al. (1998) Síndromes cervico-torácicos. *Atlas de Síndromes Pediátricos.* ESPAXS Publicaciones Médicas. Barcelona. Páginas 228-229.
118. Cuckle H.S. (1983) Recurrence risk of neural tube defects following a miscarriage. *Prenat Diagn.* Oct; 3(4):287-289.
119. Curry C. et al. (1993) The Ventral Wall of the Trunk. Chapter 30. *Human Malformations and Related Anomalies.* Vol. II Stevenson R and Hall J (eds). New York Oxford University Press. Pp. 882-885.
120. Curry C. et al. (1993) The Ventral Wall of the Trunk. Chapter 30. *Human Malformations and Related Anomalies.* Vol. II Stevenson R and Hall J (eds). New York Oxford University Press. Pp 879-885.
121. Czeizel A. et al. (1994) Higher rate of multiple births after periconceptual vitamin supplementation. *Lancet.* 330:23-24.
122. Czeizel A. (1996) Folic acid and prevention of birth defects. Letter to the Editor. *JAMA.* Vol. 275. No. 21:1-18.
123. Czeizel A. (1998) Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Jun; 78(2):151-161.
124. Czeizel A. (1995) Suplementación nutricional y prevención de las anomalías congénitas. Departamento de Genética Humana y Teratología, Instituto Nacional de Higiene. Centro de Colaboración de la WHO para el Control de las Enfermedades Hereditarias de la Comunidad, Budapest, Hungría. Pp. 1-17.
125. Czeizel A. (1995) Terathanasia, folic acid and birth defects. *The Lancet.* Pp. 97.
126. Czeizel A.E. et al. (2001) A population-based case-control study of the safety of oral anti-tuberculosis drug treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis.* Jun; 5(6):564-568.
127. Czeizel A.E. et al. (1997) Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology.* Nov;56(5):335-340.
128. Czeizel A.E. (1998) Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Jun;78(2):151-161.
129. Czeizel A.E. (2000) Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs.* Nov-Dec; 2(6):437-449.
130. Czeizel A.E. (1996) Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet.* Mar15; 62(2):179-183.

131. Champel V. et al. (1999) Should folic acid be given to women treated with valproic acid and/or carbamazepine? Folic acid and pregnancy in epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. Mar; 155(3):220-224.
132. Chanarin I. (1989) Effects of anticonvulsants drugs. *Folic acid in Neurology, Psychiatry and Internal Medicine*. Botez M.I. et al. (eds). New York-Raven Press. Pp.75-80
133. Chanarin I. (1979) The megaloblastic anemias. *Scientific Publications*. Oxford. Blackwell. Pp.214-126.
134. Chance P.F. et al. (1978) Hyperthermia and meningomyelocele and anencephaly. *Lancet*. 1:769-770.
135. Chanprapaph P. et al. (2000) Sonographic diagnosis of exencephaly: omphalocele at 11 weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol Res*. Oct; 26(5):363-6.
136. Chatkupt S. et al. (1992) Parental sex effect in spina bifida: a role for genomis imprinting?. *Am J Med Genet*. 44:508-512.
137. Check J.H. et al. (1994) The role of progesterone in suppository implantation and preventing early pregnancy loss. *Implantation and early pregnancy in humans*. Barnea ER et al (eds). Pathenon. London. Pp. 351-357.
138. Chen C. et al. (1998) Sirenomelia with an uncommon osseous fusion associated with a neural tube defect. *Pediatr Radiol*. May; 28(5):293-296.
139. Chen H. et al. (1998) Effects of perinatal care on low birth weight. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. Nov; 32(6):363-365.
140. Christensen B. et al. (1999) Genetics Polymorphisms in Methylenetetrahydrofolate Reductase and Methionine Synthase, Folate Levels in Red Blood Cells, and Risk of Neural Tube Defects. *Am J Med Genet*. 84:151-157.
141. Church M.W. et al. (1995) Comparative effects of prenatal cocaine, alcohol, and undernutrition on maternal/fetal toxicity and fetal body composition in the Sprague-Dawley rat with observations on strain-dependent differences. *Neurotoxicol Teratol*. Sep-Oct;17(5):559-567.
142. Daly L. et al. (1995) Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA*. Dec 6. Vol 274. No 21:14-16.
143. Daly L.(1996) In reply to Dr Czeizel. Letter to the Editor. *JAMA*. June 5. Vol 275. No 21: 1-21.
144. Daly S. et al. (1997) Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural tube defects. *The Lancet*. Vol 350. Dec 6.
145. Danielsson B.R. et al. (1992) Identical phalangeal defects induced by phenytoin and nifedipine suggest fetal hypoxia and vascular disruption behind phenytoin teratogenicity. *Teratology*. Mar;45(3):247-258.
146. Danielsson B.R. et al. (2001) Class III antiarrhythmics and phenytoin: teratogenicity due to embryonic cardiac dysrhythmia and reoxygenation damage. *Curr Pharm Des*. Jun; 7(9):787-802.
147. Dansky L. et al. (1992) Mechanism of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology*. 42 (Suppl 5) April:32-42.
148. Dansky L.V. et al. (1987) Anticonvulsants, folate levels and pregnancy outcome: a prospective study. *Ann Neurol*. 21:176-182.
149. Dansky L.V. (1982) Maternal epilepsy and congenital malformations: correlation with maternal plasma anticonvulsant levels during pregnancy. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. Janz K. et al (eds). New York. Raven Press. Pp. 251-258.
150. Dansky L.V. (1989) Outcome of pregnancy in epileptic women: a prospective evaluation of genetic and environmental risk factors. Montreal, Quebec, Canada: McGill University Ph D Tesis.
151. Danzer E. et al. (2001) Minimally invasive surgical techniques in fetal surgery of myelomeningocele. *Z Geburtshilfe Neonatol*. Sep-Oct;205(5):174-188.
152. Darnton-Hill I. et al. (1998) Feast and famine: socioeconomic disparities in global nutrition and health. *Public Health Nutr*. Mar;1(1):23-31.
153. Date I. et al. (1993) Long term outcome in surgically treated spina bifida cystica. *Surg Neurol*. 40:471-475.
154. Day N.L. et al. (1994) Alcohol, marijuana, and tobacco: effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six. *Alcohol Clin Exp Res*. Aug;18(4):786-794.
155. de Franchis R. et al. (1998) The C677T mutation of the 5,10methylenetetrahydrofolate reductase gene is a moderate risk factor for spina bifida in Italy. *J Med Genet*. 35:1009-1013.
156. Deibel P. (1980) Effects of cigarette smoking on maternal nutrition and the fetus. *JOGN Nurs*. Nov-Dec;9(6):333-336.
157. Dellaportas D.I. et al. (1982) Chronic toxicity in epileptic patients receiving single-drug treatment. *Br.Med. J*. 285:409-410.
158. Dempsey J.A. et al. (1986) A sleep-induced apneic threshold and its consequences. *Am Rev Respir Dis*. 133:1163-1170.
159. den Ouden A.L. et al. (1996) Prevalent, klinisch beeld en prognose van neuralebuisdefecten in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 140: 2092-2095.
160. Deng C. et al. (1997) Fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR-1) is essential for normal neural tube and limb development. *Dev Biol*. May. 1;185(1):42-54.
161. Diamond M.P. et al. (1987) Reassessment of White's classification and Pendersen's pronostically bad signs of diabetic pregnancies in insulin dependent diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 156:599.

162. Dicker D. et al. (1987) Pregnancy outcome in gestational diabetes with preconceptional diabetes counselling. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 27:184-187.
163. Doyle P.E. et al. (1990) Congenital malformations in twins in England and Wales. *J Epidemiol Community Health.* 45:43-38.
164. ECLAMC. Estudio Colaborativo Latinoamericano para Detección de Malformaciones Congénitas. Tablas de referencia para uso en el asesoramiento genético de las malformaciones congénitas. 1967-1992.
165. Eddleston J. et al. (1999) Physical and transcriptional map of a 3-Mb region of mouse chromosome 1 containing the gene for neural tube defect mutant loop-tail (Lp). *Genomics.* 56:149-159.
166. Eikelboom J. et al. (1999) Homocisteína y enfermedad cardiovascular: revisión crítica de la evidencia epidemiológica. *Ann Intern Med.* 131:363-375.
167. Eire P.F. et al. (1993) Gastroschisis: study of teratogenic factors. *Clin Pediatr.* Jan; 6(1):11-15.
168. Ekblad U. Et al. (1992) Maternal weight, weight gain during pregnancy and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* Dec;39(4):277-283.
169. el-Damarawy H. et al (1993) Antepartum fetal surveillance in post-date pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* Nov;43(2):145-150.
170. Elkayam U. et al. (1989) Cardiac problems in pregnancy.. 2nd Edition. Alan R Liss (ed). New York. Pp. 77-82.
171. Elmazar M.M. et al. (1995) Ethanol potentiates valproic acid-induced neural tube defects (NTDs) in mice due to toxicokinetic interactions. *Reprod Toxicol.* Sep-Oct; 9(5):427-433.
172. Elwood J.H. (1982) Major central nervous system malformations notified in Northern Ireland 1974-1978. *Dev Med Child Neurol.* 14:731-739.
173. Eller M. (1995) Multi-Site Neural tube Closure in Humans and Maternal folate Supplementation. *Am J Med Genet.* 58:222-224.
174. Engbersen A. et al. (1995) Thermolabile 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of Mild Hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet.* 56:142-150.
175. Ericson A. et al. (2001) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* Jul-Aug; 15(4):371-375.
176. Farhadi D. (1997) Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. Letter to the Editor. *The New England Journal of Medicine.* Nov. 27. Pp.1632.
177. Farrell K. et al. (1983) Arthrogyposis following maternal hypotension. *Dev Med Child Neurol.* Oct; 25(5):648-650.
178. Favier A. et al. (1990) Role of zinc deficiency in the etiology of neural tube malformations. *Rev Fr Gynecol Obstet.* Jan; 85(1):49-55.
179. Favier M. et al. (1994) Supplements during pregnancy: fad o necessity? *Rev Fr Gynecol Obstet.* Apr; 89(4):210-5I-28.
180. Fedrick J. et al. (1982) Reported influenza en pregnancy and subsequent cancer uin the child. *Br Med J.* 2:485-488.
181. Felding C.F. (1988) Pregnancy following renal diseases. *Clin Obstet Gynecol.* 11:579-593.
182. Finell R. et al. (1997) Strain dependent alterations in the pathway genes following teratogenic exposure to valproic acid in a mouse model. *Am J Med Genet.* 70: 303-311.
183. Finkelstein J. (1998) Methionine-sparing effect of cystine in human subjects. *Am J Clin Nutr.* 68: 224-225.
184. Finne P.H. (1976) Erythropoietin levels in cord blood as an indicator of intrauterine hypoxia. *Acta Pediatr Scand.* 60:433-438.
185. Fisher S.E. et al. (1982) Ethanol-associated selective fetal malnutrition: a contributing factor in the fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 6(2):197-201.
186. Fisher S.E. et al. (1988) Maternal ethanol use and selective fetal malnutrition. *Recent Dev Alcohol.* 6:277-89.
187. Fitzsimons R. et al. (1986) Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 78:349-353.
188. Forrest J.D. et al. (1994) Epidemiology of unintended pregnancy and contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol.* 170:1485-489.
189. Forrester M.B. et al. (1999) Epidemiology of abdominal wall defects, Hawaii, 1986-1997. *Teratology.* Sep; 60(3):117-123.
190. Frangolias D.D. et al. (1997) Pregnancy and cystic fibrosis: a case-controlled study. *Chest.* Apr; 111(4):963-969.
191. Fraser F.C. et al. (1978) Possible teratogenicity of maternal fever. *Lancet.* II:634.
192. Fredrick J. (1970) Anencephalus: Variation with Maternal Age, Parity, Social Class and Region in England, Scotland and Wales. *Ann Hum Genet.* 34:31.
193. Friel J.K. et al. (1995) Nutritional patterns of Mothers of Children with Neural tube defects in Newfoundland. *Am J Med Genet.* 55:195-199.
194. Fross P. et al. (1995) A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics.* 10:111-113.
195. Froster-Iskenius U.G. et al. (1989) Limb reduction defects in over one million of consecutive livebirths. *Teratology.* 39;127.

196. Fuhrmann K. et al. (1983) Prevention of congenital malformations in infants of insulin dependent diabetes mothers. *Diabetes Care*. 6:219-223.
197. Fukagawa N. et al. (1998) Methionine and cysteine kinetics at different intakes of methionine and cystine in elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. 68:380-388.
198. Gadsby R. et al. (2000) Nausea and vomiting in pregnancy: an association between symptoms and maternal prostaglandin E2. *Gynecol Obstet Invest*. 50(3):149-152.
199. Gaily E. et al. (1988) Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J Pediatr*. 112:520-529.
200. Garabedian B.H. et al. (1993) Upper and lower neural tube defects: an alternate hypothesis. *J Med Genet*. Vol 30: 849-851.
201. Garber E. et al. (1996) Fetal Loss. *Principles and Practice of Medical Genetics*. Vol.I. Third Edition. Emery and Rimoin (eds). Churchill Livingstone. Pp. 681.
202. Garcia A.M. et al. (1999) Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol*. Jan1;149(1):64-74.
203. Gazioglu K. et al. (1980) Pulmonary function during pregnancy in normal women and in patients with cardiopulmonary disease. *Thorax*. 25:445-450.
204. Genest J. et al. (1991) Prevalence of familial hyperhomocysteinemia in men with premature coronary artery disease. *Arteriosclerosis Thromb*. 11:1129-1136.
205. Genetic counselling in non-mendelian disorders. (1988). *Practical Genetic Counselling*. Harper PS Third edition, London. Pp. 42-48; (no figura el nombre del autor del capítulo; el nombre del editor y del autor del libro es el mismo).
206. Genetics of Disorders with Multifactorial Inheritance. (1991) Chapter 15. *Genetics in Medicine*. Thompson & Thompson Fifth Edition. Pp. 349-363. (no figura el nombre del autor del capítulo; el nombre del editor y del autor del libro es el mismo).
207. George C.F. et al. (1987) Sleep in restrictive lung disease. *Sleep*. 10:409-418.
208. Gersony W.M. et al. (1976) The hemodynamic effects of intrauterine hypoxia: an experimental model in newborn lambs. *J Pediatr*. Oct; 89(4):631-635.
209. Giesler C.F. et al. (1987) Alpha 1 antitrypsin deficiency and severe obstructive lung disease and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 49:31-34.
210. Gil Z. et al. (2000) Folic acid use by pregnant women in Israel for preventing neural tube defects. *Harefuah*. Dec; 139(11-12):416-420, 495.
211. Gilani S.H. et al. (1983) Embryopathic effects of caffeine in the chick. *Exp Pathol*. 23(2):79-83.
212. Gleicher N. et al. (1979) Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surg*. 34:721-741.
213. Goldberg B.A. et al. (1998) Lumbar spine duplication presenting as adolescent scoliosis. A case report. *Spine*. Feb 15;23(4):504-507.
214. Golden J. et al. (1995) Multiple Sites of Anterior Neural Tube Closure in Humans: Evidence from Anterior Neural Tube Defects: Anencephaly. *Pediatrics*. Vol.95. No.4. Pages 506-510.
215. Goldman J.A. et al. (1986) Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetes control: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol*. 155:293-297.
216. Gonzalez M.A. et al. (1999) Maternal height and growth of Chilean premature infants. *Arch Latinoam Nutr*. Sep;49(3):212-7.
217. Gooking K.S. et al. (1986) Nutritional anemias complicating pregnancies. *Blood Disorders in Pregnancy*. Laros RK (ed). Philadelphia, Lea & Febiger. Page 19-35.
218. Gordon M. et al. (1980) Fetal morbidity following potentially anoxigenic obstetric conditions. VII Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol*. 106:421-429.
219. Gorlin R. et al. (1990) *Syndromes of the Head and Neck*. Third Edition. Pp. 171; 649.
220. Goyette P. et al. (1996) Severe and mild mutations in cis for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, and description of five novel mutations in MTHFR. *Am J Hum Genet*. 59: 1268-1275.
221. Graham J.M. et al. (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 277:1775-1781.
222. Graham J.M. et al. (1988) Gestational hyperthermia as a cause of Möebius syndrome. *Teratology*. 37:461-462.
223. Gran S.M. et al. (1991) Effect of maternal cigarette smoking on Apgar scores. *Am J Dis Child*. 135:503-506.
224. Grand R.J. et al. (1986) Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas. *JAMA*. 195:993-1000.
225. Greenberger P.A. et al. (1983) Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med*. 99:478-480.
226. Greenblatt J. et al. (1994) Full length original papers. Clinical studies. Folic acid and neurodevelopment. *Prog Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat*. Vol 18. Pages 647-660.
227. Greene N. et al. (1997) Inositol prevents folate resistant neural tube defects in the mouse. *Nature Medicine*. Vol. 3. No. 1.

228. Griffin J. (1993) Born too soon. London Office of Health Economics. Pp.41.
229. Gross S. et al. (1989) Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* Apr; 160(4):906-909.
230. Gruneberg R.N. et al. (1979) Relationship of bacteriuria in pregnancy to acute pyelonephritis, prematurity and foetal mortality. *Lancet.* 2:1-3.
231. Habib A. et al. (1987) Effects on the neonate of propranolol administered during pregnancy. *J Pediatr.* 91:808-811.
232. Haddow E.H. et al. (1993) Young maternal age and smoking during pregnancy as risks factors for gastroschisis. *Teratology.* 47:225-228.
233. Haddow J. (1995) Biologic Properties of Alpha-Fetoprotein in Detection of Fetal Disorders. *Maternal Serum Screening for Fetal Genetics Disorders.* Sherman and Simpson (eds). Churchill Livingstone. Pp. 25-40.
234. Hakosalo J. et al. (1981) Influenza epidemic and congenital defects. *Lancet* 2:1346-1347.
235. Hall J. et al. (1998) Folic acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur J Pediatr.* Jun;157(6):445-450.
236. Hall J. et al. (1988) Clinical, genetics and Epidemiological factors in neural tube defects. *Am J Hum Genet.* 43:827.
237. Hall J. et al. (1980) Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 68:122-140.
238. Hall J. et al. (1998) El ácido fólico constituye una buena medicina preventiva. *Contemporary Pediatrics. Edición Argentina.* Vol. 6. No. 8. Pp. 25-27.
239. Hall J. (1997) Give the embryo a chance. *Nature Medicine.* Vol. 3. No.1. Pp. 14.
240. Hall J. (1996) Twins and Twinning. *Am J Med Genet.* Vol. 61: 202-204.
241. Hankey G. et al. (1999) Homocisteína y enfermedad vascular. *Lancet.* 354:407-413.
242. Harlap S. et al. (1985) Congenital abnormalities in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception. *Int J Fertil.* 30(2):39-47.
243. Harris R.E. et al. (1985) Varicella pneumonia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 25:734-740.
244. Harrod M.J.E. et al. (1981) Warfarin embryopathy in siblings. *Obstet Gynecol.* 5:673-676.
245. Hartwig N.G. et al. (1989) Limb body wall malformation complex: an embryologic etiology? *Hum Pathol.* 20:1071-1077.
246. Hatjis C.G. et al. (1983) Pregnancy in a patient with tricuspid atresia. *Am J Obstet Gynecol.* 145:114-115.
247. Hayes C. et al. (1996) Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol.* Vol.143. Issue12:1229-1234.
248. Hayslett J.P. (1992) The effect of systemic lupus erythematosus on pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol.* 28:199-204.
249. Heinonen O.P. et al. (1987) Drugs affecting the autonomic nervous system. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy.* Pp345-356.
250. Hellerstedt W.L. et al. (1997) The effects of cigarette smoking and gestational weight change on birth outcomes in obese and normal-weight women. *Am J Public Health.* Apr; 87(4):591-596.
251. Hemminki K. et al. (1983) Smoking and the occurrence of congenital malformations and spontaneous abortions: multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 1; 145(1):61-66.
252. Hendel J. et al. (1984) The effects of carbamazepine and valproate on folate metabolism in man. *Acta Neurol Scand.* 69: 226-231.
253. Herbert V.D. et al. (1999) Folic Acid and Vitamin B12. *Modern Nutrition in Health and Disease.* Shils M.E. et al (eds). 7th Edition. Philadelphia. Lea & Febiger. Pages 388-416.
254. Herbst A.L. (1981) Diethylstilbestrol and other sex hormones during pregnancy. *Obstet Gynecol.* Nov;58(5 Suppl):35S-40S.
255. Herman A.A. et al. (1997) Adolescent age at first pregnancy and subsequent obesity. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Jan;11 Suppl 1:130.
256. Herman M. et al. (1997) La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para la trombosis venosa profunda. *The American Journal of Medicine. Edición en español* Vol.97. Pp. 759.
257. Hernandez-Diaz S. et al. (2000) Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* Nov 30;343(22):1608-1614.
258. Hernandez-Diaz S. et al. (2001) Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* May 15;153(10):961-968.
259. Hiilesma V.K. et al. (1985) Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol.* 152:499-504.
260. Hiilesma V.K. et al. (1983) Serum folatum concentrations during pregnancy in women with epilepsy: Relation to antiepileptic drugs concentration, number of seizures and fetal outcome. *Br J Med.* 287: 577-579.
261. Hill L.M. et al. (1979) The use of quinidine sulfate throughout pregnancy. *Obstet Gynecol.* 54:366-368.
262. Hofmann W. et al. (1992) Hyperhomocysteinemia and endothelial disease in IDDM. *Diabetes Care.* 20: 1880-1884.
263. Holdcroft A. et al. (1977) Airway closure and pregnancy. *Anaesthesia.* 32:517-523.
264. Holmes L.B. et al. (1994) Malformations in offspring of women with epilepsy and anticonvulsants. *Ciba Found Symp.* 182:124-128.
265. Holmes N.M. et al. (2001) Fetal intervention for myelomeningocele: effect on postnatal bladder function. *J Urol.* Dec; 166(6):2383-2386.

266. Hopkins K. (1996) Coronary artery disease: the folate link. *The Lancet*. Vol 348. Pp. 464.
267. Hou S.H. (1987) Pregnancy in women requiring dialysis for renal. *Am J Kidney Dis*. 9:368-373.
268. Hou S.H. et al. (1995) Pregnancy in women with renal disease and moderate renal insufficiency. *Am J Med*. 78:185-194.
269. Howie A.D. et al. (1978) Pregnancy in patients with bronchiectasis. *Br J Obstet Gynaecol*. 85: 197-200.
270. Hoyme H.E. et al. (1982) Vascular pathogenesis of transverse limb reduction defects. *Pediatrics*. 101:839.
271. Hoyme H.E. et al. (1990) Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics*. May; 85(5):743-747.
272. Huang N.H. et al. (1997) Clinical features, survival rate and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. *Am J Med Genet*. 82:871-879.
273. Hunt G.M. (1997) The median survival time in open spina bifida. *Dev Med Child Neurol*. 39; 568.
274. Hunter A. Brain and Spinal Cord. (1993) *Human Malformations and Related Anomalies*. Vol. I. Stevenson R. and Hall J. (eds) New York. Oxford University Press. Pp.109-137.
275. Hunter A.G.W. (1984) Neural tube Defects in Eastern Ontario and Western Quebec: demography and family data. *Am J Med Genet*. 19: 45.
276. Hurst J.A. et al. (1995) Transverse limb deficiency, facial clefting and hypoxic renal damage: an association with treatment of maternal hypertension?. *Clin Dysmorphol*. Oct;4(4):359-363.
277. Huxley R.R. et al. (2000) Nausea and vomiting in early pregnancy: its role in placental development. *Obstet Gynecol*. May;95(5):779-782.
278. Hyman A. et al. (1988) Prostaglandins and the lung: State of the Art. *Am Rev Respir Dis*. 117:111-136.
279. Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic acid, Biotin and Choline. National Academy Press, Washington, D.C.8-26/36. 1998.
280. Isaza C. et al. (1989) Prevalencia de malformaciones congénitas diagnosticadas en las primeras 24 horas. *Colombia Médica*. 20: 4.
281. Iturbe-Alessio I. et al. (1986) Risks of anticoagulants therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med*. 315:1390-1393.
282. Jacques P. et al. (1996) Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*. Vol 93. No.1. Pp.19-26.
283. James W.H. (1978) Testing the "rest" hypothesis on anencephaly and spina bifida. *Br Med J*. 1:1417.
284. Jameson S. (1993) Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. *Ann N Y Acad Sci*. Mar 15;678:178-192.
285. Janerich D. et al. (1978) Shifting genetic patterns in anencephaly and spina bifida. *J Med Genet*. 15:101.
286. Janerich D. et al. (1980) Oral contraceptives and birth defects. *Am J Epidemiol*. Jul;112(1):73-79.
287. Jang H.C. et al. (1998) Short stature in Korean women: a contribution to the multifactorial predisposition to gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. Jul;41(7):778-783.
288. Johnson W. et al. (1999) Distribution of alleles of the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Gene Polymorphism in Familial Spina Bifida. *Am J Med Genet*. 87:407-412.
289. Jones K.E. et al. (1989) Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 320:1661-1666.
290. Jones K.L. (1991) Developmental pathogenesis of defects associated with prenatal cocaine exposure: fetal vascular disruption. *Clin Perinatol*. Mar;18(1):139-146.
291. Kalien B. et al. (1998) Associated malformations in infants and fetuses with upper or lower neural tube defects. *Teratology*. Feb;57(2):56-63.
292. Kallen A.J. (1994) Maternal carbamazepine and infant spina bifida. *Reprod Toxicol*. May-Jun;8(3):203.
293. Kallen B. et al. (1984) Infants with congenital limb reduction registered in the Swedish register of congenital malformations. *Teratology*. 29:73.
294. Kallen B. et al. (1991) Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. *Contraception*. Aug;44(2):173-182.
295. Kallen B (1986) Congenital Malformations in twins: a population study. *Acta Genet Gemellol*. 33:61-69.
296. Kallen K. (1999) Maternal smoking and congenital heart defects. *Eur J Epidemiol*. Sep;15(8):731-737.
297. Kanady W.M. et al. (1999) Obesity as an obstetric risk factor. *Ginekol Pol*. Jun;70(6):464-471.
298. Kaneko S. et al. (1992) Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology*. Apr;42(4 Suppl 5):68-74.
299. Kang S.S. et al. (1991) Intermediate hyperhomocysteinemia resulting from compound heterozygosity of methylenetetrahydrofolate reductase mutations. *Am J Hum Genet*. 48:546-551.
300. Kanner G.B. et al. (1980) Propranolol and hydralazine in the management of essential hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 87:110-114.
301. Kaplan . et al. (1995) The outcome of post-term pregnancy. A comparative study. *J Perinat Med*. 23(3):183-189.
302. Kass E.H. et al. (1976) Role of asymptomatic bacteriuria in pathogenesis of pyelonephritis. *Henry Ford Symposium on the Biology of Pyelonephritis*. Kass (ed). Boston. Little. Brown. Pp. 409.
303. Katz A.I. et al. (1990) Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int*. 18:192-206.

304. Kealing J. (1994) *Fetal Pathology*. Churchill Livingstone. Pp. 132-140.
305. Kelly T. (1984) Teratogenicity of anticonvulsant drugs IV: The association of clefting and epilepsy. *Am J Med Genet.* 19: 3451-458.
306. Kelly T. et al. (1984) Teratogenicity of anticonvulsants drugs II: A prospective study. *Am J Med Genet.* 19:435-443.
307. Kennedy D. et al. (1998) Prenatally diagnosed neural tube defects: ultrasound, chromosome and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *Am J Med Genet.* 77:317-321.
308. Keppler-Noreuil K.M. (2001) OEIS complex: a review of 14 cases. *Am J Med Genet.* Apr 1;99(4):271-279.
309. Khoury M.J. et al. (1982) Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol.* 115:538.
310. Khoury M.J. et al. (1989) Selected midline defect associations: a population study. *Pediatrics.* Aug; 84(2):266-72.
311. Kim J.C. et al. (2000) Embryo lethality and teratogenicity of a new fluoroquinolone antibacterial DW-116 in rats. *Arch Toxicol.* Apr; 74(2):120-124.
312. Kincaid-Smith P. et al. (1985) Bacteriuria in pregnancy. *Lancet.* 1:395-399.
313. Kirchengast S. et al. (1998) Impact of maternal body build characteristics on newborn size in two different European populations. *Hum Biol.* Aug; 70(4):761-774.
314. Kitay D.Z. (1989) Folic acid and reproduction. *Clin Obstet Gynecol.* 22:809-825.
315. Kitzmiller J.L. et al. (1988) Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 131:560-568.
316. Klein N. (1996) Folic acid and prevention of spina bifida. Letter to the editor. *JAMA.* June 5. Vol 275. No. 21. Pp.45-47.
317. Klinger H.P. et al. (1976) Contraceptives and the conceptus I. Chromosome abnormalities of the fetus and neonate related to maternal contraceptive history. *Obstet Gynecol.* Jul;48(1):40-48.
318. Kluijtmans L. et al. (1998) Identification of four novel mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *European Journal of Human Genetics.* 6:257-265.
319. Knight A.H. et al. (1985) Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia.* 16:99-110.
320. Knight G. et al. (1995) Maternal Serum Alpha-Fetoprotein and the Detection of Open Neural Tube Defects. *Maternal Serum Screening for Fetal Genetics Disorders.* Sherman and Simpson (eds). Churchill Livingstone. Pp. 41-58.
321. Knox E.G. (1974) Twins and neural tube defects. *Br J Prev Soc Med.* 28:73-80.
322. Knuttgen H.G. et al. (1974) Physiological response to pregnancy at rest and during exercise. *J Appl Physiol.* 36:549-553.
323. Koch M. et al. (1984) Epidemiology of neural tube defects in Germany. *Hum Genet.* 68:97.
324. Koren G. (2001) Maternal Obesity and risk of neural tube defects. *Can Fam Physician.* 47:1385-1387.
325. Kosofsky B.E. et al. (1994) Transplacental cocaine exposure: a mouse model demonstrating neuroanatomic and behavioral abnormalities. *J Child Neurol.* Jul;9(3):234-241.
326. Krishna A. et al. (1999) Accessory limbs associated with spina bifida - a second look. *Pediatr Surg Int.* 15(3-4):248-250.
327. Krishnaswamy K. et al. (2001) Importance of folate in human nutrition. *Br J Nutr.* May. 85 Suppl 2:S115-124.
328. Kucera J. (1971) Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med.* 7:61-70.
329. Kurinczuk J.J. et al. (1993) A case-control study to investigate the role of recent spontaneous abortion in the aetiology of neural tube defects. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Apr;7(2):167-176.
330. Kurosawa A. et al. (1994) Epidemiology of limb-body wall complex in Japan. *Am J Med Genet.* 51:143-146
331. Labadarios D. (1979) Diphenylhydantoin during pregnancy. *S Afr Med J* 55(suppl):154.
332. Lalitha T. et al. (1990) Alcohol exposure and undernutrition: effects on lipid metabolism and alcohol partitioning in rat brain regions in vitro. *Alcohol Alcohol.* 25(5):477-482.
333. Lam P.K. et al. (1999) A low pregnancy body mass index is a risk factor for an offspring with gastroschisis. *Epidemiology.* Nov;10(6):717-721.
334. Landy H.J. et al. (1986) The "vanishing twin" ultrasonographic assessment of fetal disappearance in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 155:14-20.
335. Lao T.T. et al. (2000) Relationship between preterm delivery and maternal height in teenage pregnancies. *Hum Reprod.* Feb;15(2):463-468.
336. Larroque B. et al. (1993) Effects of birth weight of alcohol and caffeine consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol.* May 1;137(9):941-950.
337. Laurence K.M. et al. (1977) Spina bifida and anencephaly: are miscarriages a possible cause?. *Br Med J.* 2:361-362.
338. Leck I. et al. (1982) Incidence of neoplasms in children born after influenza epidemics. *Br Med J.* 4:631-634.
339. Leck I. 1993. The Contribution of Epidemiologic Studies to Understanding Human Malformations. *Human Malformations and Related Anomalies.* Vol. I. Stevenson R and Hall J. (eds) New York Oxford University Press. Pp. 73.
340. Lectura de publicaciones médicas (1997) Capítulo 15. *Bioestadística Médica.* Saunders RG. BD &Trap Segunda Edición en Español. Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V. Pp. 324; (no figura el nombre del autor del capítulo; el nombre del editor y del autor del libro es el mismo).

341. Lech M. et al. (1997) Territorial distribution of NTD in Poland. *Przegl Epidemiol.* S1(1-2):185-192.
342. Lee D.H. et al. (1999) OEIS complex (omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects) in monozygotic twins. *Am J Med Genet.* May 7;84(1):29-33.
343. Leibbrandt G. et al. (1982) Two successful pregnancies in a patient with single ventricle and transposition of great arteries. *Int J Cardiol.* 1:257-262.
344. Lenox et al. (1990) Effects of hypertension on pregnancy monitoring and results. *Am J Obstet Gynecol.* 163:1173-1779.
345. Lesage J. et al. (2001) Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology.* May;142(5):1692-1702.
346. Lettieri J. (1993) Lips and Oral Cavity. *Human Malformations and Related Anomalies.* Vol II. Stevenson R. and Hall J. (eds) New York Oxford University Press. Pp. 367-380.
347. Lewit T. et al. (1984) Observations on embryogenesis. *Chest* 66:25-26.
348. Li D.K. et al. (1995) Periconceptional vitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology.* 6:205-207.
349. Li D.K. et al. (1995) Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology.* 51(1):30-36.
350. Li V.S. (1987) Reproductive function in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 9:363-367.
351. Liascovich R. (1999) *Boletín del Centro Nacional de Genética Médica.* No. 1.
352. Lief S. et al. (1999) Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns. *Am J Epidemiol.* Oct 1;150(7):683-694.
353. Lin G.W. (1989) Effect of ethanol and vitamin B6 deficiency on pyridoxal 5-phosphate levels and fetal growth in rat. *Alcohol Clin Exp Res.* Apr;13(2):236-239.
354. Lin G.W. (1981) Fetal malnutrition: a possible cause of the fetal alcohol syndrome. *Prog Biochem Pharmacol.* 18:115-21.
355. Lin G.W. (1991) Maternal-fetal folate transfer: effect of ethanol and dietary folate deficiency. *Alcohol.* May-Jun;8(3):169-172.
356. Lin S.Y. et al. (1994) Perinatal characteristics of low birthweight infants in postdate pregnancies. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* Dec;54(6):412-416.
357. Lindhout D. et al. (1984) Teratogenicity of antiepileptic drugs combinations with special emphasis on epoxiation (of carbamazepine). *Epilepsia.* 25:77-83.
358. Linhart Y. et al. (2000). Congenital anomalies are an independent risk factor for neonatal morbidity and perinatal mortality in preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* May; 90(1):43-49.
359. Lippman-Hand A. et al. (1983) Balanced translocations among couples with two or more spontaneous abortions: are males and females equally likely to be carriers. *Hum Genet.* 63:252-257.
360. Little E. et al. (1992) Associations between neural tube defects and multiple pregnancy. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects.* Elwood R. et al. (eds). Oxford University Press. Oxford. England. Pp. 355.
361. Little R.E. (1980) Maternal alcohol and tobacco use and nausea and vomiting during pregnancy: relation to infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 59(6):495-497.
362. Loffredo C.A. et al. (1995) Association of Transposition of the Great Arteries in Infants with Maternal Exposures to Herbicides and Rodenticides. *Am J Epidemiol.* Vol. 153. No.6:529-536.
363. Loffredo L.C. et al. (2001) Oral clefts and vitamin supplementation. *Cleft Palate Craniofac J.* Jan;38(1):76-83.
364. Looockwood C. et al. (1989) Aminotic band syndrome: reevaluation of its pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 160:1030.
365. Lorente C. et al. (2000) Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *Am J Public Health.* Mar; 90(3):415-419.
366. Love P.E. et al. (1990) Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med.* 112: 682-698.
367. Lowe C.R. (1984) Congenital defects among children born to women under supervision or treatment from pulmonary tuberculosis. *Br J Prev Soc Med.* 18:14-16.
368. Lu G.C. et al. (2001) The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* Oct;185(4):845-849.
369. Lu G.C. et al. (2001) Lethal pulmonary hypoplasia after in-utero myelomeningocele repair. *Obstet Gynecol.* Oct;98(4):698-701.
370. Luciano R. et al. (1997) Fetal encephalopathy after maternal anaphylaxis. Case report. *Biol Neonate.* 71(3):190-3.
371. Lucius H. et al. (1980) Respiratory functions, buffer system, and electrolyte concentrations of blood during human pregnancy. *Respir Physiol.* 9:311-317.
372. Lucock M. et al. (2000) Altered folate metabolism and disposition in mothers affected by a spina bifida pregnancy: influence of 677C-T Methylene tetrahydrofolate Reductase and 2756^A-G Methionine synthase genotypes. *Mol Genet Metabol.* May; 70(1):27-44.

373. Luke B. et al. (1981) Intrauterine growth: correlations of maternal nutritional status and rate of gestational weight gain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Aug;12(2):113-121.
374. Lumey L.H. et al. (1997) Offspring birth weights after maternal intrauterine undernutrition: a comparison within sibships. *Am J Epidemiol.* Nov 15;146(10):810-819.
375. Lumey L.H. (1998) Compensatory placental growth after restricted maternal nutrition in early pregnancy. *Placenta.* Jan;19(1):105-111.
376. Lussier-Cacan S. et al. (1996) Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr.* 64:587-593.
377. Luthy K. et al. (1991) Caesarean section before onset of labor and subsequent motor function in infants with myelomeningocele diagnosed prenatally. *N Engl J Med.* 324:662.
378. MacKenzie J.S. et al. (1984) Influenza infections during pregnancy: association with congenital malformations and with subsequent neoplasms in children, and potential hazards of live virus vaccines. *Bacteriol Rev.* 38:356-370.
379. Macourt D.C. et al. (1982) Multiple pregnancy and fetal abnormalities in association with oral contraceptive usage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* Feb;22(1):25-28.
380. Majewski F. et al. (1976) Clinical aspects of pathogenesis of alcohol embryopathy. *MMW Munch Med Wochenschr.* Dec 10;118(50):1635-1642.
381. Majewski F. (1981) Alcohol embryopathy: some facts and speculations about pathogenesis. *Neurobehav Toxicol Teratol.* Summer; 3(2):129-144.
382. Makino V. (1994) Early pregnancy loss and possible etiologic factors. *Implantations and early pregnancy in humans.* Barnea ER et al (eds). Pathenon. London. Pp. 324-328.
383. Manning S.M. et al. (2000) Pathophysiology, prevention, and potential treatment of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 6(1):6-14.
384. Martinelli M. et al. (2001) C677T variant form at the MTHFR gene and CL/P: a risk factor for mothers? *Am J Med Genet.* Feb.1; 98(4):357-360.
385. Martinez de Villarreal L.E. et al. (2001) Folate levels and N5,N10methylene tetrahydrofolate reductase genotype-MTHFR- in mothers of offspring with neural tube defects: a case-control study. *Arch Med Res.* Jul-Aug;32 (4):277-82.
386. Martínez-Frías M.L. et al. (1997) Epidemiological analysis of the Schisis Association in the Spanish Registry of Congenital Malformations. *Am J Med Genet.* 70:16-23.
387. Martínez-Frías M.L. et al. (1996) Epidemiological analysis of multisite closure failure of neural tube defects in humans. *Am J of Med Genet.* 66:64-48.
388. Martínez-Frías M.L. et al. (2001) Periconceptual exposure to contraceptive pills and risk for Down syndrome. *J Perinatol.* Jul-Aug;21(5):288-292.
389. Martínez-Frías M.L. et al. (2000) Anal atresia, vertebral, genital, and urinary tract anomalies: a primary polytopic developmental field defect identified through an epidemiological analysis of associations. *Am J Med Genet.* Nov 13;95(2):169-73.
390. Mastroiacovo P. et al. (1999) Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet.* Vol. 83. No.2. March 12: 117-124.
391. Mayer E. et al. (1996) Homocisteína y arteriosclerosis coronaria. *J Am Coll Cardiol.* 27:517-527.
392. McCormack M.K. et al. (1980) Risk factors associated with neural tube defects. *Clin Genet.* 17:394.
393. McCoy M.C. et al. (1994) A fetus with sirenomelia, omphalocele, and meningomyelocele, but normal kidneys. *Teratology.* Aug; 50(2):168-171.
394. McDonald I.A. (1987) Cervical incompetence as a cause of spontaneous abortion. *Spontaneous and recurrent abortion.* Bennet MJ et al (eds). Blackwell. Oxford. Pp- 45-46.
395. McFadden D.E. et al. (1989) Survey of neural tube defects in spontaneously aborted embryos. *Am J Med Genet.* 32:356.
396. McIntosh G.C. et al. (1995) Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology.* May;6(3):282-288.
397. McMaster M.J. (1984) Occult intraspinal anomalies and congenital scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* Apr; 66(4): 588-601.
398. Meadow S.R. (1988) Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 2:1296.
399. Meadow S.R. (1980) Congenital abnormalities and anticonvulsant drugs. *Proc R Soc Med.* 63:48-49.
400. Meeks G.R. et al. (1987) Iron deficiency anemia in pregnancy. *Hematologic Problems in pregnancy.* Kitay DZ (ed). Oradell. NJ. Medical Economics. Pp. 27-48.
401. Melanie F. et al. (1995) China-US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention Folic Acid. Supplementation and Risk for Imperforate Anus in China. *Am J Epidemiol.* Vol.154. No. 11:1051-1056.
402. Meschia G. (1986) Physiology of transplacental diffusion. *Obstet Gynecol Annu* 5:21-38.
403. Meschia G. (1989) Supply of oxygen to the fetus. *J Reprod Med.* 23:160-165.
404. Meuli M. et al. (1997) The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg.* Mar;32(3):448-52.

405. Meuli M. et al. (1996) In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. *J Pediatr Surg.* Mar; 31(3):397-402.
406. Michlin R. et al. (2000) Maternal obesity and pregnancy outcome. *Isr Med Assoc J.* Jan;2(1):10-13.
407. Mierzejewska E. (1999) Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutations as Genetics Factors for Neural Tube Defects. *Med Wieku Rozwoj.* Oct-Dec; 3(4):521-527.
408. Miklovich L. et al. (1976) An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol.* May 15;125(2):244-248.
409. Milkovich L. et al. (1977) Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 15;129(6):637-642.
410. Milunsky A. (1983) Lethal Congenital Anomalies. *JAMA.* Jul. 22-29;250 (4):517-518.
411. Miller M.E. et al. (1979) Contruncal malformation complex: examples of possible monogenics inheritance. *Pediatrics.* 63: 890-892.
412. Miller P. et al. (1978) Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly. *Lancet* I: 519.
413. Mills J. et al. (1999) Methylenetetrahydrofolate reductase thermolabile variant and oral clefts. *Am J Med Genet.* 86:71-74.
414. Mills J. (1976) The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. *Br J Obstet Gynaecol.* Aug; 83(8):608-616.
415. Mintz S. (1976) Pregnancy and asthma. *Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics.* Weiss E. et al (eds). Boston. Little, Brown & Co. Pp. 971-982
416. Mitchell L. et al. (1997) Genetic effects on variation in red-blood-cell folate in adults: implications for the familial aggregation of neural tube defects. *Am J Hum Genet.* 60:433-438.
417. MMWR Weekly. (1998) Risk Factors For Short Interpregnancy Interval. Utah. June 1996- June 1997. Nov 06. Vol 47 (43); 930-934.
418. MMWR. (1991) Birth Defects Among Low Birth Weight Infants. Metropolitan Atlanta, 1978-1988. Feb15. 40(6);99:105-106.
419. MMWR. (1988) Premature mortality due to congenital anomalies. CDC. U.S. Morb Mortal Weekly Rep. Aug 26;37(33):505-6.
420. Moll S. (1997) Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. Letter to the Editor. *The New England Journal of Medecine.* Nov 27:1631.
421. Molloy A. et al. (1998) Low blood folates in NTD pregnancies are only partly explained by thermolabile 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase: low folate status alone may be the critical factor. *Am J Med Genet.* 78: 155-159.
422. Montella K.R. (1992) Pulmonary pharmacology in pregnancy. *Clin Chest Med.* Dec;13(4):587-595.
423. Moore C. et al. (1997) Elevated rates of severe neural tube defects in a high prevalence area in northern China. *Am J Med Genet.* 73:113-118.
424. Moore LI. et al. (2000) A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology.* Nov;11(6):689-694.
425. Morishima H.O. et al. (1985) Increased uterine activity and fetal deterioration during maternal hyperthermia. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 15;121(4):531-538.
426. Mornet E. et al. (1997) Screening of the C677T mutation on the methylenetetrahydrofolate reductase gene in french patientes with neural tube defects. *Hum Genet.* 100:512-514.
427. Morrison J.C. et al. (1983) Heterozygous thalassemia and pregnancy: a twenty five years experience. *J Reprod Med.* 11:35-39.
428. Morrison J.C. (1990) Red blood cell disorders. *Principles of Medical Therapy in Pregnancy.* Gleicher N (ed). Vol 2. New York. Plenum Press. Pp. 21-24.
429. Muñoz-García D. et al. (1983) Folic acid and vitamin B12 in long-term anticonvulsant therapy. *Mt Sinay J Med.* 50:517-521.
430. Murphy M. et al. (1996) Neural Tube Defects (1974-1994) down but not out. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 75(2): 133-134.
431. Myriantopoulos N. et al. (1987) Studies in Neural Tube Defects I. Epidemiologic and Etiologic Aspects. *Am J Med Genet.* 26:783-796.
432. Myriantopoulos N. et al. (1984) Congenital malformations in singletons: Epidemiologic survey. *Birth Defects.* 10:1-58.
433. Naeye R.L. (1975) Infants of diabetic mothers: a quantitative morphologic study. *Pediatrics.* 35: 980-988.
434. Naeye R.L. et al. (1987) Antenatal hypoxia and low IQ values. *Am J Dis Child.* Jan;141(1):50-54.
435. Naeye R.L. (1989) Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary tract infections. *N Engl J Med.* 300:819-823.
436. Naeye R.L. (1989) The duration of maternal cigarette smoking, fetal and placental disorders. *Early Human Development.* 3:229-237.

437. Nakane Y. et al. (1983) Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia*. 21:663-680.
438. National Birth Defect Prevention Network. (1997) Congenital Malformations Surveillance Report. *Teratology*. 56(1/2):116-175.
439. Natsume N. et al. (2000) Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. Feb;38(1):23-25.
440. Nau H. et al. (1982) Anticonvulsants during pregnancy and lactation: transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 7:508-543.
441. Nazer J. et al. (1994) Edad Materna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev Med Chile*. 122: 299-303.
442. Neel J.V. (1979) A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Hum Genet*. 10:398-445.
443. Neela J. et al. (1997) The relationship between maternal nutritional status and spontaneous abortion. *Natl Med J India*. Jan-Feb;10(1):15-16.
444. Nelson K.B. et al. (1982) Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy, and neurological abnormalities in the children. *Neurology*. 32:1247-1254.
445. Neukermans K. et al. (1988) Successful pregnancy after the Mustard operation for Transposition of great Arteris. *Am J Cardiol*. 62:838-839.
446. Newman R. et al. (1995) Antepartum management of multiple gestation: the case for specialized care. *Seminars in Perinatology*. Vol.19. No.5. Pp. 45-47.
447. Niebly J.R. et al. (1985) Lack of maternal metabolic, endocrine, and environmental influences in the etiology of cleft lip with or without cleft palate. *Cleft Palate J*. Jan; 22(1):20-28.
448. Nimmo G.R. et al. (1987) The clinical importance of subnormal folate levels in epileptic patients on anticonvulsant therapy. *Scott Med J*. 32:171-172.
449. Nulman I. et al. (1997) Findings in children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy: independent effects of epilepsy and medications. *Am J Med Genet*. Jan 10; 68(1):18-24.
450. Nutrition, Science-Policy. (1994) Folic Acid Fortification. Editor's note. *Nutrition Review*. Vol 54. No 3.
451. Nygård O. et al. (1998) Mayor lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*. 67:263-270.
452. Nygård O. et al. (1997) Plasma homocystein levels and mortality in patients with coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. Vol.337. No.4:230-236.
453. Nylander P. (1981) The factors that influence twinning rates. *Acta Genet Med Gemellol*. 30:189-202.
454. Oakley G et al. (1996) Folic acid and prevention of spina bifida. Letter to the Editor. *JAMA* 5. Vol.275. No.21. Pp.12.
455. O'Brien B. et al. (1995) Variables related to nausea and vomiting during pregnancy. *Birth*. Jun;22(2):93-100.
456. Ogawa Y. et al. (1991) Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res*. 8:75-78.
457. Omenn G. et al. (1998) Prevención de la enfermedad cardíaca coronaria. *Circulation*. 97:421-424.
458. OMIM. Oxford Medical Database. Actualización 1998 y OMIM ON LINE, INTERNET.
459. OMS. (1972) Anomalías Genéticas: prevención, tratamiento y rehabilitación. Ginebra. *Serie de Informes Técnicos*. No. 497.
460. OMS. (1969) El asesoramiento genético. Ginebra. *Serie de Informes Técnicos*. No.416.
461. OMS. (1970) Factores genéticos y malformaciones congénitas. Ginebra. *Serie de Informes Técnicos*. No. 438.
462. OMS. (1971) Métodos para el estudio de los factores genéticos. Ginebra. *Serie de Informes Técnicos*. No. 466.
463. OMS. (1981) Prevención de incapacidades y rehabilitación. Ginebra. *Serie de Informes Técnicos*. No. 668.
464. OPS. (1982) Las condiciones de salud en las Américas 1977-1980. Washington D.C. *Publicación Científica*. No. 427.
465. Otani K. (1985) Risk factors for the increase seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatri Neurol Jpn*. 39: 33-42.
466. Ou C. et al. (1996) 5,10 Methylene tetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects. *Am J Med Genet*. 63:610-614.
467. Ozaki T. et al. (2000) Effects of undernutrition in early pregnancy on systemic small artery function in late-gestation fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*. Nov;183(5):1301-1307.
468. Pagon R.A. et al. (1996) Body wall defects with reduction limb anomalies: A report of fifteen cases. New York. Alan R, Liss, Inc for the National Foundation-March of Dimes BD: OAS XV (5^A):171-185.
469. Palmer J. et al. (1993) Pregnancy in patients with cystic fibrosis. *Ann Intern Med*. 99:596-600.
470. Pardthaisong T. et al. (1988) Steroid contraceptive use and pregnancy outcome. *Teratology*. Jul;38(1):51-58.
471. Parke A. (1986) Subclinical Autoimmune disease and recurrent spontaneous abortion. *J Rheumatol*. 13:1178-1180.
472. Park-Wyllie L. et al. (2000) Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. Dec; 62(6):385-392.

473. Paskin H.A. et al. (1976) Constitutional differences between deteriorated en non deteriorated pacientes with epilepsy. *Arch Neurol Psychiatr.* 36:1037-1044.
474. Patrick M.G. (1977) Influence of maternal renal infection on the fetus and infant. *Arch Dis Child.* 42:208-213.
475. Peacock J.L. et al. (1995) Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol and caffeine. *BMJ.* 311:531-536.
476. Pedersen J. (1977) *The pregnant diabetic and her newborn.* 2nd Edition. Baltimore. Williams & Wilkins. Pp. 228-229.
477. Pedersen L.M. et al. (1974) Congenital malformations in newborn infants of diabetic women: correlation with maternal diabetic vascular complication. *Lancet.* 1:11243-1126.
478. Screening for Neural Tube Defects. (1989) *Pediatrics in Review.* Vol.19. No. 4. Pp. 67-71.
479. Pejtsik B. et al. (1990) Effect of oral contraceptives on developmental anomalies and on the sex ratio of newborn infants. *Orv Hetil.* Jun 3;131(22):1187-1190.
480. Penchaszadeh V.B. (1979) Frequency and characteristics of birth defects admission to a pediatric hospital in Venezuela. *Am J Med Genet* 3:359.
481. Pernoll M.L. et al. (1975) Oxygen consumption at rest and during exercise in pregnancy and postpartum. *Respir Physiol.* 25:285-293.
482. Petri M. et al. (1996) Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *The Lancet.* Pages1120-1124. Vol 348. Oct. 26.
483. Petri M. et al. (1993) Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 20:650-656.
484. Phillips O. et al. (1995) Genetics and Epidemiology of Neural Tube Defects. *Maternal Serum Screening for Fetal Genetics Disorders.* Sherman and Simpson (eds). Churchill Livingstone. Pp. 1-24.
485. Piacquadio K. et al. (1991) Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet.* Oct 5; 338(8771):866-869.
486. Pickard R.E. (1988) Varicella pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 101:504-508.
487. Pickering R.M. et al. (1991) Risks of delivering during the 20th to 36th weeks of gestation. *Int J Epidemiol.* 20:456-466.
488. Pietzrik K.F. et al. (1997) Folate economy in pregnancy. *Nutrition.* Nov-Dec; 13 (11-12):975-957.
489. Prasad V.V. (1989) Maternal alcohol consumption and undernutrition in the rat: effects on gangliosides and their catabolizing enzymes in the CNS of the newborn. *Neurochem Res.* Nov; 14(11):1081-1088.
490. Prema K. et al. (1982) Effect of intramuscular iron therapy in anaemic pregnant women. *Indian J Med Res.* 75:534-540.
491. Prenatal Diagnosis. (1991) Chapter 19. *Genetics in Medicine.* Fifth Edition. Thompson & Thompson. Pp. 412; (no figura el nombre del autor del capítulo; el nombre del editor y del autor del libro es el mismo).
492. Prenoll M.L. et al. (1975) Ventilation at rest and during exercise in pregnancy and postpartum. *Respir Physiol.* 25:295-310.
493. Prevención y Control de las Enfermedades Genéticas y los Defectos Congénitos. Informe de un grupo de consulta. (1984) *Publicación Científica No. 460.* OPS. OMS. Washington D.C.
494. Prevot A. et al. (2001) Exposure in utero to immunosuppressives. *Rev Med Suisse Romande.* Apr;121(4):283-291.
495. Propuesta Normativa Perinatal. (1993) *Atención del Embarazo Normal.* Capítulo II. Dirección de la Salud Materno Infantil. Ministerio de Salud y Acción Social. Pp. 61.
496. Prowse C.M. et al. (1975) Respiratory and acid-basic changes during proegnancy. *Anesthesiology.* 26:381-392
497. Pruyne S.C. et al. (1989) Long term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 135:485-489.
498. Publicación de CESNI. (1995) Proyecto Tierra del Fuego. *Diagnóstico Basal de Salud y Nutrición.* Fundación Jorge Macri. Páginas 40-50.
499. Rady P. et al. (1999) Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR): The Incidence of Mutations C677T and A1298C in the Ashkenzi Jewish Population. *Am J Med Genet.* 86:380-384.
500. Ramos J.M. et al. (1995) *Malformaciones del sistema nervioso central. Ecografía Obstétrica. Criterios Biomédicos y Funcionales. Malformaciones Fetales.* (eds) Ramos, Ferrer, Carreras, Farrán y Borrell. Mosby/Doyma Libros. Pág 243-292.
501. Ramsbottom D. et al. (1997) Are common mutations of Cystathionine-Beta Synthase in the aetiology of neural tube defects?. *Clinical Genetics.* 51:39-42.
502. Randall C.L. et al. (1999) Alcohol plus cocaine prenatally is more deleterious than either drug alone. *Neurotoxicol Teratol.* Nov-Dec; 21(6):673-678.
503. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of spina bifida and other neural tube defects. (1992) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep;* 41(RR-14):1-7.
504. Reece E.A. et al. (1998) The role of free radicals and membrane lipids in diabetes-induced congenital malformations. *J Soc Gynecol Investig.* Jul-Aug;5(4):178-187.
505. Regan L. (1991) Recurrent miscarriage. *BMJ.* 302: 543-544.

506. Reizenstein P. et al. (1983) Effect of anticonvulsant drugs on folate absorption and the cerebrospinal folate pump. *Scand J Haematol.* 11:158-165.
507. Repke J.T. (1991) Calcium, magnesium and zinc supplementation and perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol.* Jun;34(2):262-267.
508. Richter J.E. (1998) Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* Mar;27(1):123-51.
509. Riley M. et al. (1996) Congenital Malformations in Victoria, 1983-1994. Perinatal Data Collection Unit. The consultative council on obstetric and paediatric. Mortality and morbidity. Pp.234-237.
510. Rimm E. et al. (1998) Folato y vitamina B6 de la dieta y de suplementos vitamínicos en relación al riesgo de enfermedad coronaria en mujeres. *JAMA. Edición en español.* Vol. 279. No.5:359-364.
511. Riopel D. (1993) The Heart. *Human Malformations and Related Anomalies.* Stevenson R. and Hall J. (eds). Vol II. New York Oxford University Press. Pp. 237-239.
512. Rittler M. (1996) Anomalías de cierre del tubo neural y ácido fólico. *Revista del Hospital Materno-Infantil "Ramón Sardá". Buenos Aires. Argentina.* Pp. 33-37.
513. Rivas F. et al. (2000) Reproductive history in mothers of children with neural tube defects. *Gynecol Obstet Invest.* 49(4):255-260.
514. Rizzari C. et al. (1997) MTHFR 677C...T mutation and neural tube defects. *The Lancet.* Vol.350. Nov:15.
515. Roberts H. et al. (1995) Impact of prenatal diagnosis on the birth prevalence of neural tube defects, Atlanta, 1990-1991. *Pediatrics.* Vol 96. No.5:18-21.
516. Roberts W.E. et al. (1990) The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet Gynecol.* 76:85 S.
517. Robinson K. et al. (1998) Folato circulante bajo y concentraciones de vitamina B6. Factores de riesgo de infarto, enfermedad vascular periférica y enfermedad arterial coronaria. *Circulation.* 97:437-443.
518. Robson W.L. et al. (1991) Congenital urinary abnormalities and neural tube defects. *Child Nephrol Urol.* 11(2):84-86.
519. Rodriguez J.I. et al. (1992) Anencephaly and limb deficiencies. *Am J Med Genet.* Sep 1; 44(1):66-71.
520. Rodríguez-Morán M. et al. (1998) Deficiencia de folatos y su asociación con defectos de cierre del tubo neural en el norte de México *Salud pública Méx v.40 n.6 Cuernavaca nov./dic.* Salud Pública de México.ISSN 0036-3634.
521. Rodríguez O.T. et al. (1991) Maternal anemia and malnutrition and their relation to birth weight. *Rev Saude Publica.* Jun; 25(3):1, 93-97.
522. Rodríguez-Pinilla E. et al. (1998) Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology.* Jul;58(1):2-5.
523. Rosano A. et al. (2000) Limb defects associated with major congenital anomalies: clinical and epidemiological study from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Am J Med Genet.* Jul 17;93(2):110-116.
524. Rose G. (1992) *The Strategy of Preventive Medicine.* Oxford. Oxford Medical Publications. Pp. 345-348.
525. Roseboom T.J. et al. (1999) Blood pressure in adults after prenatal exposure to famine. *J Hypertens.* Mar; 17(3):325-330.
526. Rosenquist T.H. et al. (2001) Genes, folate and homocysteine in embryonic development. *Proc Nutr Soc.* Feb;60(1):53-61.
527. Rosenquist T.H. et al. (1996). Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci USA.* Dec 24;93(26):15227-15232.
528. Rozen R. et al. (1999) Decreased proportion of female newborn infants homozygous for the 677C-T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Med Genet.* 83:142-143.
529. Rubenstein M.A.B. et al. (1981) Congenital abnormalities of the urinary system. *J Pediatr.* 58:356.
530. Rutter D.L. et al. (1990) Inequalities in pregnancy outcome: a review of psychosocial and behavioural mediators. *Soc Sci Med.* 30:553-568.
531. Sadler TW. (1996) *Langman. Embriología Médica 7ma edición.* Pp.21-61.
532. Sadler TW. (1996) *Langman. Embriología Médica 7ma edición.* Pp. 62-83.
533. Sahai H. et al. (1996) *Statistics in Epidemiology. Methods, Techniques, and Applications.* CRC Press. Boca Raton. Florida. USA. Pp.489-520.
534. Scanlon K.S. et al. (1998) Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. *Baltimore-Washington Infant Study Group Epidemiology.* Jan; 9(1):95-98.
535. Schaefer G. et al. (1995) Pregnancy and pulmonary tuberculosis. *Obstet Gynecol.* 46:706-715.
536. Schatz M. et al. (1975) Corticosteroid therapy for pregnant asthmatic patient. *JAMA.* 233:804-807.
537. Schatz M. et al. (1997) The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* Sep;100(3):301-306.
538. Schatz M. (2001) The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy. *Semin Perinatol.* Jun;25(3):145-152.
539. Scheinhorn D.J. et al. (1987) Antituberculous therapy in pregnancy: risks to the fetus. *West J Med.* 127:195-198.
540. Schieve L.A. et al. (1999) Maternal weight gain and preterm delivery: differential effects by body mass index. *Epidemiology.* Mar;10(2):141-147.
541. Schinzel A.G.L. et al. (1979) Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr.* 95:921-930.

542. Schoenfeld A. et al. (1992) NSAIDs: maternal and fetal considerations. *Am J Reprod Immunol.* Oct-Dec; 28(3-4):141-147.
543. Scholl T. et al. (1996) Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 63:520-525.
544. Schorah C. et al. (1996) Folate dose may mask small differences in folate metabolism. *Am J Clin Nutr.* 63:976-978.
545. Schwartz D.B. (1987) Medical disorders in pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* 5:509-528.
546. Sebire N.J. et al. (1997) Maternal serum alpha-fetoprotein in fetal neural tube and abdominal wall defects at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* Jul;104(7):849-851.
547. Selcuki M. et al. (2001) The curly tail mouse model of human neural tube defects demonstrates normal spinal cord differentiation at the level of the meningocele: implications for fetal surgery. *Childs Nerv Syst.* Jan;17(1-2):19-23.
548. Selhub J. et al. (1999) Concentraciones de homocisteína sérica total en la tercera encuesta nacional de salud y nutrición (1991-1994): rangos de referencia de la población y contribución de la situación vitamínica con altas concentraciones séricas. *Ann Intern Med.* 131:331-339.
549. Selikoff I.J. et al. (1985) *Management of tuberculosis: medical, surgical and gynecologic complications of pregnancy.* Baltimore. Williams & Wilkins. Pp. 111-143.
550. Sella M. (1995) Multi-site neural tube closure in humans and maternal folate supplementation. *Am J Med Genet.* 58:222-224.
551. Sella M. (1995) Sex, neural tube defects and multi-site closure of the human neural tube. *Am J Med Genet.* 58:332-336.
552. Sella M.J. (1995) Further evidence for an intermittent pattern of neural tube closure in humans. *J Med Genet.* Vol 32: 205-207.
553. Sharma A.K. et al. (1994) Incidence of NTD in Lucknow over a 10 year period (1982-1991). *Indian J Med Res.* 99:223-226.
554. Sharony R. et al. (1993) Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid embryofetopathy. *Prenat Diagn.* Oct;13(10):909-918.
555. Shaw G. et al. (1998) Infant C677T Mutation in MTHFR, maternal periconceptional vitamin use and cleft lip. *Am J Med Genet.* 80:196-198.
556. Shaw G. et al. (2001) Lowered weight gain during pregnancy and risk of neural tube defects among offspring. *Int J Epidemiol.* Feb; 30(1):60-65.
557. Shaw G. et al. (2000) Maternal height and prepregnancy body mass index as risk factors for selected congenital anomalies. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Jul;14(3):234-239.
558. Shaw G. et al. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology.* Jan;57(1):1-7. 1998.
559. Shaw G. et al. (1995) Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet.* 59:536-545.
560. Shaw G. et al. (1999) Maternal Vitamin Use, Infant C677T Mutation on MTHFR, and Isolated Cleft Palate Risk. *Am J Med Genet.* 85:84-86.
561. Shaw G. et al. (2000) Microsatellites proximal to leptin and leptin receptor as risk factors for spina bifida. *Teratology.* Mar; 61(3):231-235.
562. Shaw G. et al. (1997) NTD phenotypes in infants and fetuses whose mothers used multivitamins containing folic acid in early pregnancy compared to those who did not. *Am J Med Genet.* 70:330-331.
563. Shaw G. et al. (1996) Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA.* Apr 10;275(14):1093-1096.
564. Shaw G. et al. (1995) Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet.* 346:393-396.
565. Shaw G. et al. (2001) Role of structural birth defects in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Apr; 15(2):106-109.
566. Shaw G. et al. (2000) Spina bifida phenotypes in infants or fetuses of obese mothers. *Teratology.* May; 61(5):376-381.
567. Shaw G. et al. (2000) Maternal height and prepregnancy body mass index as risk factors for selected congenital anomalies. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Jul;14(3):234-239.
568. Shaw G. et al. (1996) Parental recreational drug use and risk for neural tube defects. *Am J Epidemiol.* Dec 15;144(12):1155-1160.
569. Shawky S, et al. (2000) Early teenage marriage and subsequent pregnancy outcome. *East Mediterr Health J.* Jan;6(1):46-54.
570. Shields D. et al. (1999) The thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase and neural tube defects: an evaluation of genetic risk and the relative importance of the genotypes of the embryo and the mother. *Am J Hum Genet.* 64:1045-1055.

571. Shime J. et al. (1987) Congenital Heart Disease in Pregnancy: short and long term complications. *Am J Obstet Gynecol.* 156:313-322.
572. Shiota K. (1982) Neural tube defects and maternal hyperthermia in early pregnancy. *Am J Med Genet.* 12:281-288.
573. Shoob H.D. et al. (2001) Dietary methionine is involved in the etiology of neural tube defect-affected pregnancies in humans. *J Nutr.* Oct;131(10):2653-2658.
574. Shurtleff D.B. et al. (1994) Meningocele: management in utero and postnatum. *Ciba Found Symp.* 181:270-86.
575. Sifakis S. et al. (2000) Anemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 900:125-136.
576. Simpson J. et al. (1987) Chromosomal abnormalities in spontaneous abortions: frequency, pathology and genetic counseling. *Spontaneous and recurrent abortion.* Bennet M.J. et al (eds). Blackwell. Oxford. Pp. 456-459.
577. Smith A. P. (1983) The effects of intravenous infusion of graded doses of prostaglandins F₂ y E₂ on lung resistance in patients undergoing termination of pregnancy. *Clin Sci.* 44:17-25.
578. Smith W. (1989) The fetal alcohol syndrome. *Hosp Pract.* 14:121-128.
579. Snell L.H. et al. (1998) Metabolic crisis: hyperemesis gravidarum. *J Perinat Neonatal Nurs.* Sep;12(2):26-37.
580. Sociedad Argentina de Pediatría. (1999) Salud Materno-Infanto-Juvenil en Cifras. UNICEF/ Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.
581. Sohar E. et al. (1976) Effects of exposure to finish sauna. *Israel Med Sci.* 12:1275-1282.
582. Spilson S.V. et al. (2001) Association between maternal diabetes mellitus and newborn oral cleft. *Ann Plast Surg Nov.* 47(5):477-481.
583. Spinillo A. et al. (1998) Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Jan; 77(1):32-36.
584. Srinivas M. et al. (2001) Association between lower hair zinc levels and neural tube defects. *Indian J Pediatr Jun;* 68 (6):519-522.
585. Staples R.E. et al. (1976) Developmental toxicity in the rat after ingestion or gavage of organophosphate pesticides (Dipterex, Imidan) during pregnancy. *Environ Health Perspect.* Feb;13:133-140.
586. Steegers-Theunissen R.P. et al. (1994) Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multi-centre prospective study. *Epilepsy Res.* Jul;18(3):261-269.
587. Steen M. et al. (1998) Neural tube defects are associated with low concentrations of cobalamin (vitamin B12) in amniotic fluid. *Prenatal Diagnosis.* 18:545-555.
588. Stein A.D. et al. (2000) The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol.* Aug;72(4):641-54.
589. Stein A.D. et al. (1995) Famine, third-trimester pregnancy weight gain, and intrauterine growth: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol.* Feb;67(1):135-150.
590. Stephansson O. et al. (2001) Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* Feb;184(3):463-469.
591. Stevenson R. (1993) Causes of Human Anomalies: an Overview and Historical Perspective. Vol.I. *Human Malformations and Related Anomalies.* Stevenson and Hall (eds). New York. Oxford University Press. Pp. 3-20.
592. Stevenson R. et al. (1980) Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA.* 243:1549-1553.
593. Stiller R.J. et al. (1984) Single Ventricle in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 64 (suppl 3):18-20.
594. Stirrat G. (1990) Recurrent miscarriage II: Clinical associations, causes and management. *Lancet* 336: 728-733.
595. Stoll C. et al. (1995) Distribution of single organ malformations in European populations. EUROCAT Working Group. *Ann Genet.* 38(1):32-43.
596. Strauch B. et al. (1984) Kidney disease and pregnancy. *Br Med J.* 4:578-582.
597. Streissguth A.P. et al. (1988) Intelligence, behavior, and dysmorphogenesis in the fetal alcohol syndrome: a report on 20 patients. *J Pediatr* 92:363-367.
598. Stumpo D. et al. 1998. Promoter sequence, expression and fine chromosomal mapping of the human gene (MLP) encoding the MARCKS-like protein: identification of neighboring and linked polymorphic loci for MLP and MACS and use in the evaluation of human neural tube defects. *Genomics.* 49:253-264.
599. Suarez L. et al. (2000) Neural tube defects among Mexican Americans living on the US-Mexico border: effects of folic acid and dietary folate. *Am J Epidemiol.* Dec1;152(11):1017-1023.
600. Susa J.B. et al. (1989) Chronic hyperinsulinemia in fetal rhesus monkey: effects on fetal growth and composition. *Diabetes.* 28:1058-1063.
601. Swain G. et al. (1997) The role of folic acid in deficiency states and prevention of disease. *J Fam Pract.* Feb; 44(2):138-44.
602. Swanson C.A. et al. (1983) Reduced serum zinc concentration during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 62:313-319.
603. Szeplaluzsi Z. et al. (1999) Latex sensitization in spina bifida appears disease associated. *J Pediatr.* 134; 344-348.
604. Takenaka T. et al. (1993) Effect of folic acid for treatment of homocystinuria due to 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Clinical Neurology.* 33:1140-1145.
605. Tavares E. et al. (1999) Folic acid intestinal absorption in newborn rats at 21 day postpartum: effects of maternal ethanol consumption. *Life Sci.* 64(22):2001-2010.

606. Taylor J. et al. (1984) One hundred twin pregnancies in a prenatal diagnosis program. *Am J Med Genet.* 18: 419-422.
607. Teixeira A.L. et al. (1994) The 10 years experience of a central maternal hospital. *Acta Med Port.* 7 (7-8):419-425.
608. Telmesani A. (1994) A rare association of myelomeningocele with cloacal duplication malformation. *Ann Trop Paediatr.* 14(3):253-256.
609. Templeton A. (1987) Intrauterine growth retardation associated with hypoxia due to bronchiectasis. *Br J Obstet Gynaecol.* 84:389-390.
610. Thamm M. et al. (1999) Folic acid intake of women in childbearing age. *Gesundheitswesen.* Dec; 61 Spec N:S207-212.
611. Thiam D. et al. (1999) Protein C, protein S and antithrombin III at normal delivery and during abruptio placentae. *Dakar Med.* 44(1):54-57.
612. Thompson K.J. et al. (1983) Studies on the circulation in pregnancy II. Vital capacity observations in normal pregnant women. *Surg Gynecol Obstet.* 66:591-603.
613. Tierstein A.S. et al. (1985) Bronchiectasis. *Medical, surgical and gynecologic complications of pregnancy.* Baltimore. Williams & Wilkins (eds). Pp. 144-149.
614. Todoroff K. et al. (2000) Prior spontaneous abortion, prior elective termination, interpregnancy interval, and risk of neural tube defects. *Am J Epidemiol.* Mar1;151(5):505-511.
615. Tolarova M. et al. (1995) Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high dose folic acid and multivitamins. *Teratology.* 51:71-81.
616. Tolmie J. (1996) Neural Tube Defects and Other Congenital Malformations of the Central Nervous System. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics.* Third Edition. Rimoin, Connor, Pyeritz (eds). Churchill Livingstone. Pp. 2145-2176.
617. Tomoda S. et al. (1996) Effects of obesity on pregnant women: maternal hemodynamic change. *Am J Perinatol.* Feb;13(2):73-78.
618. Torfs C.P. et al. (1996) Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology.* Aug;54(2):84-92.
619. Torfs C.P. et al. (1994) A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology.* Jul;50(1):44-53.
620. Tori J.A. et al. (1980) Association of congenital anomalies of the spine and kidneys. *Clin Orthop.* May; (148):259-262.
621. Trotz M. et al. (1987) Valproic acid-induced neural tube defects: Reduction by folic acid in the mouse. *Life Sci.* 41:103-110.
622. Tsai J.C. et al. (1994) Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 91:6369-6373.
623. Tsang I.S. et al. (1996) Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet.* Dec;55(3):231-235.
624. Tulipan N. et al. (1999) Fetal surgery for spina bifida. *Lancet.* 353:406.
625. Tulipan N. et al. (1999) Effect of intrauterine myelomeningocele repair on central nervous system structure and function. *Pediatr Neurosurg.* Oct;31(4):183-188.
626. Turnbull D.M. (1982) A comparison of phenytoin and valproate in previously untreated adult epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 45:55-59.
627. Ueland K. et al. (1981) Special considerations in the use of cardiovascular drugs. *Clin Obstet Gynecol.* 24:809-823.
628. Ural S. et al. (1998) Lack of prenatal care increases the rate of recurrent preterm delivery and health care costs when compared to university hospital-based prenatal care. *Prim Care Update Ob Gyns.* Jul 1;5(4):177.
629. Van Allen M. et al. (1993) Evidence of Multi-Site Closure of the Neural Tube in Humans. *Am J Med Genet.* 47:723-743.
630. Van Allen M. (1996) Congenital Disorders of the Urinary Tract. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics.* Third Edition. Rimoin, Connor, Pyeritz (eds). Churchill Livingstone. Pp. 501-506
631. van der Put N. et al. (1998) A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural tube defects?. *Am J Hum Genet.* 62:1044-1051.
632. van der Put N. et al. (1995) Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *The Lancet.* Vol.346. Oct.21. Pp.145-149.
633. van der Put N. et al. (1997) Is the common 677C->T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene a risk factor for neural tube defects? A meta-analysis. *QJM.* Feb;90(2):111-115.
634. van Rooij I.A. et al. (2001) Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene-environment interaction. *Epidemiology.* Sep;12(5):502-507.
635. Vila F. (1997) *Publicación de Laboratorio Domínguez sobre Acido Fólico y Homocisteína.* Pp.1-4.
636. Villamor E. et al. (1998) Maternal anthropometry and pregnancy outcome among Jerusalem women. *Ann Hum Biol.* Jul-Aug;25(4):331-43.

637. Viscarello R.R. et al. (1992) Limb-body wall complex associated with cocaine abuse: further evidence of cocaine's teratogenicity. *Obstet Gynecol.* Sep;80(3 Pt 2):523-526.
638. Vobecky J.S. (1986) Nutritional aspects of preconceptional period as related to pregnancy and early infancy. *Prog Food Nutr Sci.* 10(1-2):205-36.
639. Vohra S. et al. (2001) Hypothetical framework for a relationship between maternal thyroid function, nausea and vomiting of pregnancy, and congenital heart disease. *Med Hypotheses.* Mar;56(3):392-394.
640. Von Eckardstein A. 1997. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. Letter to the Editor. *The New England Journal of Medicine.* Nov.27. Page1632.
641. Wald N. et al. (1991) Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The Lancet.* Original Articles. Vol 338. No.20.Pp.21-23.
642. Wald N. et al. (1998) Folic acid food fortification to prevent neural tube defects. *The Lancet.* Vol 351. March 14. Pp.38-39.
643. Wald N. (1996) The B9 you conceive-pill. *The Lancet.* Vol.348. Nov. 23. Pp. 45.
644. Wald N. (1994) Folic acid and neural tube defects: the current evidence and implications for prevention. *Ciba Found Symp.* 181:192-208; discussion 208-11.
645. Walsh D.S. et al. (2001) The Rationale for in utero repair of myelomeningocele. *Fetal Diagn Ther.* Sep-Oct;16(5):312-322.
646. Walsh D.S. et al. (2000) Fetal surgical intervention. *Am J Perinatol.* 17(6):277-83.
647. Waller D.K. et al. (1994) Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynecol.* Feb;170(2):541-548.
648. Wapner R. (1995) Genetic diagnosis in multiple pregnancies. *Seminars in Perinatology.* Vol.19. No.5. Pp.341-343-
649. Warburton D. et al. (1974) Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet.* 16: 1-24.
650. Warburton D. et al. (1987) Recurrent spontaneous abortion. *Spontaneous and Recurrents Abortion.* In Bennet M.J. et al (eds). Blackwell. Oxford. Pp. 374-377.
651. Warkany J. (1986) Teratogen update: Hyperthermia. *Teratology.* 33:365.
652. Wasserman C. et al. (1998) Socioeconomic Status, Neighborhood Social Conditions and Neural Tube Defects. *Am J of Publ Health.* Vol88. No.11:1674-1680.
653. Wasserman C.R. et al. (1996) Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology.* Apr;53(4):261-267.
654. Watkins M. et al. (2001) Maternal prepregnancy weight and congenital heart defects in offspring. *Epidemiology.* Jul;12(4):439-446.
655. Watkins M. et al. (1996) Is maternal obesity a risk factor for anencephaly and spina bifida?. *Epidemiology.* Sep;7(5):507-512.
656. Wegner C. et al. (1992) Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanisms of teratogenesis. *Neurology.* 42(suppl 5)17-24.
657. Weigel M.M. et al. (1988) The association of reproductive history, demographic factors, and alcohol and tobacco consumption with the risk of developing nausea and vomiting in early pregnancy. *Am J Epidemiol.* Mar;127(3):562-570.
658. Weinberger S.E. et al. (1980) Pregnancy and the lung. *Am Rev Respir Dis.* 121:559-581.
659. Werler M.M. et al. (1999) Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* Oct 1;150(7):675-682.
660. Werler M.M. et al. (1994) Ovulation induction and risk of neural tube defects. *Lancet.* Aug 13;344(8920):445-446.
661. Werler M.M. et al. (1996) Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA.* Apr 10;275(14):1089-1092.
662. Werler M.M. et al. (1992) First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology.* Apr;45(4):361-367.
663. Whalen J.B. et al. (1978) Plasma prostaglandins in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 51:52-55.
664. Whiteman D. et al. (2000) Reproductive factors, subfertility, and risk of neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study Register. *Am J Epidemiol.* Nov 1;152(9):823-828.
665. Whittemore R. (1973) Outcome of pregnancy in mothers in congenital cyanotic and obstructive heart defects. *Circulation.* 48:120.
666. Whittemore R. et al. (1982) Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 50:641-651.
667. Wiersma T.J. (2001) Netherlands Health Council report: 'Risks associated with folic acid fortification': those who don't risk, don't win. *Ned Tijdschr Geneesk.* Jul 7;145(27):1282-1285.
668. Wiggins R.C. et al. (1990) Development under the influence of cocaine. II. Comparison of the effects of maternal cocaine and associated undernutrition on brain myelin development in the offspring. *Metab Brain Dis.* Jun;5(2):101-109.

669. Wilcken D. (1998) MTHFR677C...T mutation, folate intake, neural tube defects and risk of cardiovascular disease. *The Lancet*. Vol.350. Aug.30. Pp.356-360.
670. Wiley J. et al. (1998) *Currents Protocols in Human Genetics*. Pp. 89-94.
671. Wiley-Liss K. (1999) Decreased Proportion of Female Newborn Infants Homozygous for the 677C-T Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Am J Med Genet*. 83:142-143.
672. Wilkins A.S. et al. (1998) Transplacental cocaine exposure: effects of cocaine dose and gestational timing. *Neurotoxicol Teratol*. May-Jun;20(3):227-238.
673. Wilkinson J.M. et al. (1994) In utero exposure to caffeine causes delayed neural tube closure in rat embryos. *Teratog Carcinog Mutagen*. 14(5):205-211.
674. Wilson M.G. et al. (1976) Effect of bacteriuria on the fetus. *N Engl J Med*. 274:1115-1118.
675. Wilson M.G. et al. (1989) Teratogenic effects of Asian influenza. *JAMA*. 210:336-337.
676. Windham G.C. et al. (1982) Neural tube defects among twin births. *Am J Hum Genet*. Nov; 34(6):988-998.
677. Windham G.C. et al. (1982) Current trends in the incidence of neural tube defects. *Pediatrics*. 70:333.
678. Windham G.C. et al. (1982) The association of twinning and neural tube defects: studies in Los Angeles, California, and Norway. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 31(3-4):165-172.
679. Wisborg K. et al. (2001) Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol*. Aug.15;154(4):322-327.
680. Wong E.Y. (1998) Uterine didelphys and occult spinal dysraphism: an unusual case. *Dev Med Child Neurol*. Feb;40(2):124-125.
681. Wong W.Y. et al. (1999) Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia. *Teratology*. Nov;60(5):253-257.
682. Wu L. et al. (1994) Plasma Homocysteine as a risk factor for early familial coronary disease. *Clin Chem*. 40:552-561.
683. Wynne Davies R. (1985) Congenital Vertebral anomalies: aetiology and relationship to spina bifida cystica. *J Med Genet*. 12:136.
684. Yang Q. et al. (1997) Does periconceptional multivitamin use reduce the risk for limb deficiency in offspring?. *Epidemiology*. Mar;8(2):157-161.
685. Yannoni M.E. et al. (1986) Plasma progesterone levels in normal pregnancy, labor and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol*. 101:1058-1061.
686. Yao W. et al. (1996) Familial atrial septal defect of the primum type: a report of four cases in one sibship. *Can Med Assoc J*. 98:218-219.
687. Yaron Y. et al. (1998) Combination of elevated maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) and low estriol is highly predictive of anencephaly. *Am J Med Genet*. 75:296-299.
688. Yazdani M. et al. (1987) Effect of protein malnutrition and maternal caffeine intake on the growth of fetal rat brain. *Biol Neonate*. 52(2):86-92.
689. Yeh Y.Y. (1988) Maternal dietary restriction causes myelin and lipid deficits in the brain of offspring. *J Neurosci Res*. Mar;19(3):357-363.
690. Yerby M.S. (1987) Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. *Epilepsia*. 28 (suppl. 3):S29-S36.
691. Yost N.P. et al. (2000) Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. Dec;43(4):759-767.
692. Zaren B. et al. (1997) Fetal growth impairment from smoking—is it influenced by maternal anthropometry? *Acta Obstet Gynecol Scand*. Suppl. 165:30-34.
693. Zurmohle U.M. et al. (1998) Psychosocial adjustment of children with spina bifida. *J Child Neurol*. 13; 64-70.
694. Zwerdling M.A. (1980) Factors pertaining to prolonged pregnancy and its outcome. *Pediatrics*. Aug. Vol 40. No.2: 202-212.

B) OTRA BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Arabian A. et al. (2000) Heart, brain, and body wall defects in mice lacking calreticulin. *Exp Cell Res.* Apr 10; 256 (1):105-111.
- Begleiter M. (1992) Waardenburg syndrome and meningocele. Letter to the Editor. *Am J Med Genet.* 44:541.
- Bird L.M. et al. (1994) Recurrence of diaphragmatic agenesis associated with multiple midline defects: evidence for an autosomal gene regulating the midline. *Am J Med Genet.* Oct 15;53(1):33-38.
- Blatter B.M. et al. (1997) Heterogeneity of spina bifida. *Teratology.* Apr;55(4):224-230.
- Brook F.A. et al. (1994) Female predisposition to cranial neural tube defects is not because of a difference between the sexes in the rate of embryonic growth or development during neurulation. *J Med Genet.* Vol 31: 383-387.
- Brouwer I.A. et al. (2000) Homocysteine metabolism and effects of folic acid supplementation in patients affected with spina bifida. *Neuropediatrics.* Dec;31(6):298-302.
- Byrne J. et al. (1996) Multigeneration maternal transmission in Italian families with neural tube defects. *Am J Med Genet.* Dec 18;66(3):303-310.
- Cass A.S. et al. (1986) Sexual function in adults with myelomeningocele. *J Urol.* Aug;136(2):425-426.
- Cockroft D.L. (1991) Vitamin deficiencies and neural-tube defects: human and animal studies. *Hum Reprod.* Jan;6(1):148-157.
- Cusi V. et al. 1993. Neural tube defect and amniotic band sequence. *Genet Couns.* 4(3):203-205.
- Chatkupt S. et al. (1992) Parental Sex Effect in Spina Bifida: a Role for Genomic Imprinting?. *Am J Med Genet.* 44:508-512.
- Finnell R.H. et al. (1998) Neural tube and craniofacial defects with special emphasis on folate pathway genes. *Crit Rev Oral Biol Med.* 9(1):38-53.
- Franz T. et al. (1993) The Splotch mutation interferes with muscle development in the limbs. *Anat Embryol (Berl).* Feb;187(2):153-160.
- Franz T. (1993) The Splotch (Sp1H) and Splotch-delayed (Spd) alleles: differential phenotypic effects on neural crest and limb musculature. *Anat Embryol (Berl).* Apr;187(4):371-377.
- Guttormsen A.B. et al. (1996) Determinants and Vitamin Responsiveness to Intermediate Hyperhomocysteinemia (superior a 40 micromol/liter). *J Clin Invest.* Vol 98. No.9. Nov:2174-2183.
- Homanics G.E. et al. (1995) Exencephaly and hydrocephaly in mice with targeted modification of the apolipoprotein B (ApoB) gene. *Teratology.* Jan;51(1):1-10.
- Klootwijk R. et al. (2000) A deletion encompassing Zic3 in bent tail, a mouse model for X-linked neural tube defects. *Hum Mol Genet.* Jul 1;9(11):1615-1622.
- Limpach A. et al. (2000) Homocysteine inhibits retinoic acid synthesis: a mechanism for homocysteine-induced congenital defects. *Exp Cell Res.* Oct 10;260(1):166-174.
- Lonton A.P. (1985) Gender and spina bifida. Some misconceptions. *Z Kinderchir.* Dec; 40 Suppl 1:34-36.
- Mackey A.D. et al. (1999) Maternal folate status during extended lactation and the effect of supplemental folic acid. *Am J Clin Nutr.* Feb;69(2):285-292.
- Manning S.M. et al. (2000) Pathophysiology, prevention, and potential treatment of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 6(1):6-14.
- Nickel R. et al. (1996) Neural tube defects and deletions of 22q11. *Am J Med Genet* 66: 25-27.
- Nye J. et al. (1998) Myelomeningocele and Waardenburg syndrome (type 3) in patients with interstitial deletions of 2q35 and the PAX3 gene: possible digenic inheritance of a neural tube defect. *Am J Med Genet.* 75:401-408.
- Padmanabhan R. (1998) Retinoic acid-induced caudal regression syndrome in the mouse fetus. *Reprod Toxicol.* Mar-Apr;12(2):139-151.
- Pawlak A.L. et al. (2001) Polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) and incidence of hyperhomocysteinemia-related diseases. *Postepy Hig Med Dosw.* 55(2):233-256.
- Shurtleff D.B. et al. (1995) Epidemiology, etiologic factors, and prenatal diagnosis of open spinal dysraphism. *Neurosurg Clin N Am.* Apr;6(2):183-193.
- Stumpo D. et al. (1998) Promoter sequence, expression and fine chromosomal mapping of the human gene (MLP) encoding the MARCKS-like protein: identification of neighboring and linked polymorphic loci for MLP and MACS and use in the evaluation of human neural tube defects. *Genomics.* 49:253-264.
- White J.C. et al. (1998) Defects in embryonic hindbrain development and fetal resorption resulting from vitamin A deficiency in the rat are prevented by feeding pharmacological levels of all-trans-retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA.* Nov10;95(23):13459-13464.

C) GLOSARIO

Alelo: cada uno de los genes que constituyen un par; es decir un gen recibido de cada progenitor para codificación de la misma proteína.

Cromosoma: condensación de la cromatina nuclear (cromatina: ADN y proteínas necesarias para su plegamiento). Existen 46 cromosomas en cada célula somática y 23 en cada gameta (óvulo y espermatozoide) que incluyen cromosomas autosómicos y cromosomas sexuales (XX, en mujer y XY, en varón).

Ectodermo: capa externa del disco trilaminar embrionario que da origen a sistema nervioso central y periférico, epitelio sensorial de oído, nariz y ojos, hipófisis, glándulas mamarias y sudoríparas, faneras (piel, pelo, uñas) y esmalte dental.

Endodermo: capa interna del disco trilaminar embrionario, que da origen a tracto gastrointestinal, aparato respiratorio y vejiga urinaria, parénquima de glándulas tiroides, paratiroides, hígado y páncreas.

Gen: porción de ADN (ácido desoxirribonucleico: material genético) que codifica la síntesis de una proteína, la cual, a su vez desempeñará una función necesaria y útil para la célula y el organismo vivo.

Heterocigosidad: existencia de alelos diferentes; es decir un alelo normal y otro con una modificación, la cual a su vez puede ser una mutación o un polimorfismo.

Homocigosidad: situación en la que ambos alelos se encuentran en la misma condición; es decir ambos son normales o ambos presentan modificación.

Mesodermo: capa intermedia del disco trilaminar embrionario, que origina músculos, cartílago, hueso, tejido subcutáneo, sistema vascular y células sanguíneas y linfáticas, aparato urogenital, bazo y corteza de glándulas suprarrenales.

Mutación: modificación o cambio a nivel del ADN. Su consecuencia principal corresponde a la modificación del mensaje codificado por el gen en cuestión, dando origen a proteínas no funcionantes, con el consecuente perjuicio a la célula y al organismo vivo.

Neuroporo: extremo anterior (cefálico) o posterior (caudal) del tubo neural del embrión, que en etapas posteriores corresponden a "cabeza y cola".

Polimorfismo: modificación de un gen que no llega a producir un cambio tan importante de función como para ser considerado una mutación. En esta designación también se incluyen a las variantes normales.

Somita: estructuras embrionarias tempranas en las que se divide el mesodermo paraxial, es decir el mesodermo que se sitúa a ambos lados de la futura columna vertebral. A partir de los somitas se desarrollan las estructuras relacionadas con el eje axial del embrión; éste el eje principal, que se extiende de "la cabeza a los pies."

D) INDICE DE ABREVIATURAS

ACO: anticonceptivos orales.
ACV: accidente cerebrovascular.
ADN: ácido desoxirribonucleico.
AE: aborto espontáneo.
AFP: alfa feto proteína.
C677T: sustitución de citosina por timina en la posición 677 del gen codificante de la enzima MTHFR.
CBS: enzima cistationina beta sintetasa.
CC: cardiopatía congénita.
CESNI: Centro de estudios sobre Nutrición Infantil.
DBP: diámetro biparietal
DBT: diabetes.
DBTG: diabetes gestacional.
DCTN: defecto de cierre del tubo neural.
DZ: gemelo dicigótico.
EBA: espina bífida abierta.
EBF: espina bífida familiar.
EBO: espina bífida oculta.
ECLAMC: Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas.
EMA: edad materna avanzada.
EMMP: edad materna muy precoz.
EMP: edad materna precoz.
EPA: edad paterna avanzada.
EPP: edad paterna precoz.
EPR: embarazo previo reciente.
FDA: Food and Drugs Administration.
Fe: hierro.
FGFR-1: gen del receptor I del factor de crecimiento fibroblástico.
FLAP: fisura labio alvéolo palatina.
FP: factor de protección.
FPP: fosa pilonidal profunda.
FR: factor de riesgo.
Het: heterocigota
HM: homocigota mutante.
HN: homocigota normal.
HTA: hipertensión arterial.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IC: intervalo de confianza.
IMC: índice de masa corporal.
LBWC: limb body wall complex.
MMC: mielomeningocele.
MMII: miembros inferiores.
MMSS: miembros superiores.
MOM: múltiplo de la mediana.
MS: enzima metionina sintetasa.

MTHFR: enzima metilendetrahidrofolato reductasa.

MZ: gemelo monocigótico.

NBI: necesidades básicas insatisfechas.

NBS: necesidades básicas satisfechas.

OR: odds ratio.

OVS: obstrucción de vasos sanguíneos.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

RCIU: retardo de crecimiento intrauterino.

RR: riesgo relativo

RYVEMCE: Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas.

E) ANEXOS

E.1) ANEXO 1

CUESTIONARIO N°1

1) Datos de la Madre: nombre, edad, procedencia, escolaridad, ocupación.

2) Historia Reproductiva: número de gestas (embarazos), número de hijos vivos, número de hijos sanos, número de hijos con mielomeningocele, sus variantes (lipomielomeningocele, mielocelo) u otro tipo de defecto de cierre del tubo neural (anencefalia, craneorraquisquis, encefalocele); número de hijos con otro tipo de malformaciones (especificar cuál o cuáles); número de abortos espontáneos (especificar en qué trimestre o época del embarazo se produjeron y cuál fue su causa).

3) Historia Familiar: otros parientes con defecto de cierre del tubo neural (especificar grado de parentesco y tipo de defecto); otros parientes con otros tipos de malformaciones (especificar grado de parentesco y tipo de defecto); parientes con infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad obstructiva de vasos venosos o arteriales.

4) Antecedentes del embarazo del hijo con defecto de cierre del tubo neural: si existe más de un hijo afectado por favor llenar por separado para cada uno este ítem; embarazo o aborto previo reciente (intervalo menor a 12 meses); gemelaridad; pérdidas, hipertermia (fiebre medida con termómetro mayor de 38°C); enfermedades maternas: epilepsia (convulsiones), diabetes, enfermedades cardiovasculares o respiratorias, anemia. Consumo de anticonceptivos orales (píldora) con intervalo menor a 3 meses antes del embarazo del hijo afectado. Ingesta de medicamentos: antiepilépticos (anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, ácido valproico); antifolatos (metotrexate, aminopterina); antihistamínicos antiGABA; sulfodiazinas. Contacto con pesticidas/plaguicidas. (especificar cuáles: organoclorados, organofosforados, carbamatos, paraquat).

5) Nutrición Materna: estado nutricional: peso y talla; hábitos alimentarios: dieta para adelgazar o por algún otro motivo: dieta vegetariana, lacto-vegetariana, lacto-ovo-vegetariana, alergia a un determinado tipo de alimentos, etc; anorexia, bulimia; vómitos frecuentes o excesivos durante el primer trimestre del embarazo. Suplementación vitamínica: con ácido fólico exclusivamente o con un complejo vitamínico que lo contenga; especificar cuál es el suplemento, con qué frecuencia lo consume y si la suplementación se realizó desde los tres meses previos a la concepción y durante el primer trimestre o durante qué período de tiempo. Frecuencia de consumo de alimentos ricos en ácido fólico (instrumento específico de medición: corresponde al Cuestionario n°2). Factores del Estilo de Vida que influyen sobre el nivel de ácido fólico: consumo de café (no consume, consume menos de 1 taza, 1-4, 5-8- más de 9 tazas por día), consumo de tabaco: no fumadora, 1 a 9, 10 a 19, más de 20 cigarrillos por día. Modificaciones en el hábito alimentario después del nacimiento del hijo afectado: aumento del consumo de alimentos ricos en ácido fólico, frecuencia de consumo, suplementación vitamínica, qué tipo de suplemento, con qué frecuencia.

E.2) ANEXO 2

CUESTIONARIO N°2- MEDICIÓN DE INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO

Frecuencia de Consumo:

- 1)Hojas Verdes: consume espinaca: si/no; cantidad; veces por día, semana, mes; cocinada hervida, al vapor o al horno
- 2)Coles: bróccoli, repollitos de bruselas, coliflor: si/no; cantidad; veces por día, semana, mes; cocinada hervida, al vapor o al horno
- 3)Soja: si/no; cantidad; veces por día, semana, mes; cocinada hervida, al vapor o al horno, cruda.
- 4)Espárragos: si/no; cantidad; veces por día, semana, mes; hervidos, al horno, al vapor
- 5)Algún tipo de Hígado: si/no; cantidad; veces por día, semana, mes; a la plancha, hervido, frito, al horno, guisado.
- 6)Huevo: clara, yema o el huevo entero: si/no; cantidad; veces por día, semana, mes hervido, frito.
- 7)Naranja o melón: si/no; cantidad; veces por día, semana, mes.
- 8)Frutas secas: avellanas, nueces: si/no; cantidad; veces por día, semana, mes hervido, frito.
- 9)Panes Integrales o preparaciones con harinas integrales? si/no; cantidad; veces por día, semana.

E.3) ANEXO 3

ENCUESTA DE SATISFACCION DE NECESIDADES BASICAS (NBI/NBS)

1. Escolaridad del padre
2. Escolaridad de la madre
3. Escolaridad del paciente
4. Ocupación del padre
5. Ocupación de la madre
6. Tipo de vivienda: casa, departamento, vivienda en lugar de trabajo, inquilinato, hotel o pensión, vivienda no destinada a fines habitacionales, vivienda en villa, otros a especificar
7. Cantidad de habitaciones de uso exclusivo
8. Cantidad de miembros que ocupan la vivienda
9. Agua corriente
10. Luz eléctrica
11. Baño instalado
12. Baño de uso exclusivo
13. Tipo de material de las paredes exteriores: mampostería, madera, chapa, adobe, cartón;
14. Tipo de material del techo: loza, tejas, chapa, madera, paja.

E.4) ANEXO 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....DNI.....he sido informado por el Dr/a.....acerca del trabajo de investigación clínica que será realizado por los médicos del Servicio de Genética del Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", denominado "ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO SOBRE DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL. DETECCION DEL POLIMORFISMO C677T EN NIÑOS CON MIELOMENINGOCELE, SUS MADRES Y POBLACION GENERAL".

Me ha informado que mi hijo/a padece un defecto de cierre del tubo neural (mielomeningocele, mielocela y lipomielomeningocele) que es una malformación congénita (se produce durante el primer mes de embarazo).

Me ha informado que los niños que presentan esta patología ven afectada su calidad de vida por padecer diversos grados de discapacidad: imposibilidad de desplazarse independientemente; inconvenientes relacionados con las funciones básicas de orinar y defecar; complicaciones más graves, como hidrocefalia (aumento de la cantidad normal de líquido en el cerebro) o escoliosis (desviación de la columna vertebral), que a veces requieren tratamiento quirúrgico.

Me ha explicado que la gran mayoría de estos niños tiene inteligencia normal y puede lograr calidad de vida aceptable si cuenta con adecuado apoyo de la familia, de la escuela y de profesionales de la salud.

Me ha explicado que en los defectos de cierre del tubo neural participan muchos factores ambientales y genéticos (hereditarios); que esto determina que el riesgo de que se pueda repetir el mismo problema en futuros embarazos, sea de un 4%.

Me ha informado que entre estos muchos factores, los principales son: 1) la concentración en la sangre materna de una vitamina necesaria para el crecimiento y reproducción de las células, llamada ácido fólico y 2) la presencia del polimorfismo C677T en el gen de la enzima MTHFR, relacionada con el aprovechamiento del ácido fólico.

Me ha informado que si los embriones de las madres con baja concentración de esta vitamina, tuvieren dicho polimorfismo y por lo tanto dificultad para aprovecharla al máximo, tendrán alto riesgo de aparición de la enfermedad.

Me ha explicado que el 70% de los defectos de cierre del tubo neural depende de la suma de estos dos factores: baja cantidad de ácido fólico en la sangre de las madres y defecto en el hijo, durante la etapa embrionaria, para aprovecharlo.

Me ha explicado que es posible disminuir el riesgo de aparición (ocurrencia) y reaparición (recurrencia) de la malformación si se mejorara la concentración en sangre del ácido fólico en las madres que lo tengan disminuido; que, por lo tanto, con la administración a las madres de una dosis adecuada de ácido fólico, antes y durante el embarazo, el riesgo del 4% disminuiría al 1%.

Me ha informado que a pesar de haberse comprobado todo esto en otros países (USA, Hungría, Holanda, Irlanda), en nuestro país aún no se cuenta con datos suficientes para poder asegurar que ocurra por las mismas causas mencionadas.

Me ha informado que los profesionales del Servicio de Genética se han propuesto realizar este estudio para poder determinar si son estas las causas que provocan esta enfermedad en la Argentina; que para ello detectarán la presencia del polimorfismo C677T de la enzima MTHFR de los niños con mielomeningocele que son atendidos en el Hospital y sus madres.

Me ha explicado que es necesario detectar también la presencia de dicho polimorfismo en niños sanos y sus madres, pues de esta manera se podrán comparar ambos grupos; que esto permitirá saber si la presencia del polimorfismo es más frecuente en el grupo de los niños con la enfermedad y sus madres o en ambos grupos; que si fuera más frecuente en el primer grupo (la de niños con mielomeningocele y sus madres) sería una prueba importante, de que podría haber relación entre el polimorfismo y defectos del cierre del tubo neural en el hijo.

Me ha informado que estas determinaciones permitirían identificar a las madres que, por su alta frecuencia del polimorfismo, pudieran estar en riesgo de tener un niño con esta enfermedad (mielomeningocele); que se podría así realizar atención preventiva mediante recomendaciones nutricionales y, fundamentalmente, mediante el aporte de suplemento con ácido fólico en dosis adecuada y durante el tiempo necesario, que compensaría el funcionamiento disminuído de la enzima MTHFR a causa de la presencia del polimorfismo.

Me ha informado que para el estudio requieren extraerme sangre de una vena, habitualmente del pliegue del codo, como se hace para realizar cualquier análisis; que como consecuencia de la punción me puede quedar un pequeño hematoma y/o inflamación en la zona; que la sangre extraída será analizada mediante técnicas específicas para determinar la presencia del polimorfismo C677T de MTHFR; que no se realizarán con mi sangre otras determinaciones sin mi previa autorización.

Me ha informado que se me harán conocer: los resultados de dichos análisis; el significado de los mismos; el requerimiento de realizarme otros análisis; de realizar alguna dieta especial, o de tomar alguna medicación.

Me ha permitido leer este texto las veces que me fueron necesarias y he pedido aclaración de todos aquellos términos médicos que son de más difícil comprensión.

Me ha informado que mi participación en este trabajo de investigación es LIBRE y VOLUNTARIA.

Habiendo comprendido todo lo que me ha informado, tanto espontáneamente como en respuesta a mis preguntas, con respecto al trabajo de investigación que efectuarán profesionales del Servicio de Genética del Hospital Garrahan, denominado "ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO SOBRE DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL. DETECCION DEL POLIMORFISMO C677T EN NIÑOS CON MIELOMENINGOCELE, SUS MADRES Y POBLACION GENERAL", en lo relativo a su naturaleza, alcances, probables efectos indeseados y terapéuticas alternativas, consiento que se me extraiga sangre para determinación de la presencia del polimorfismo C677T de la enzima MTHFR.

Autorizo la presencia de observadores, la filmación o fotografías con fines docentes o científicos, siempre que se asegure preservar la intimidad del paciente y su familia.

Autorizo la conservación de muestras de mi sangre exclusivamente para los fines de este estudio, dentro de los límites por mí autorizados.

Autorizo la divulgación de los resultados de este estudio con fines científicos, docentes o de investigación siempre que se asegure la debida intimidad.

Me explicó que si se produjere alguna situación no tratada en este consentimiento me será informada y que podré revocar los términos de esta autorización en cualquier momento.

Fecha.....

Nombre y Apellido.....

DNI.....

Firma.....