

Defectos del tubo neural en productos de abortos espontáneos

*Drs. María Luisa Hernández**, *Milagros Romero-Fasolino**, *Alisandra Morales-Machín***, *Magali Angarita Espina****, *Chiquinquirá Silva**, *Wilmer Delgado***, *Ernesto Solís***, *Cármine Fasolino*****

RESUMEN

Objetivo: Describir los defectos del tubo neural en productos menores de 20 semanas de gestación y destacar las implicaciones y utilidad de su diagnóstico en el asesoramiento a la pareja.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, transeccional, descriptivo en una muestra no probabilística, constituida por productos de abortos espontáneos menores de 20 semanas de gestación. Se examinaron sistemáticamente las características morfológicas externas y los hallazgos anormales se registraron mediante descripción y fotografía.

Ambiente: Laboratorio de Investigación "Dr. Carlos R. Davauchelle", Cátedra de Histología y Embriología de la Universidad del Zulia, Maracaibo.

Resultados: De los 55 productos estudiados, 27 (49,09 %) corresponden al sexo masculino, 21 (38,18 %) al sexo femenino, y 7 (12,43 %) cuyo sexo no pudo ser determinado de acuerdo a las características morfológicas de los genitales externos. Sólo 5 (9,09 %) presentaron defectos del tubo neural y las anomalías encontradas fueron: anencefalia, craneorraquisquis, espina bifida lumbosacra, inienecefalia y encefalocele.

Conclusión: La identificación de los defectos del tubo neural en la muestra estudiada sirve como punto de partida para ofrecer asesoramiento médico a los padres acerca del riesgo de recurrencia, la utilización de medidas de prevención, el plan de acción a seguir ante futuros embarazos y la posibilidad de ofrecer el diagnóstico prenatal.

Palabras clave: Defectos del tubo neural. Aborto espontáneo. Anomalías congénitas. Asesoramiento genético.

SUMMARY

Objective: To describe neural tube defects in products of conception before 20th week of gestation and to emphasize its implications and diagnostic utility in the medical counseling to the couple.

Methods: A prospective, transectional, and descriptive study in a non probabilistic sample of aborted specimen was realized. Systematically an external morphological exam was made and the abnormal features were registered, described and photographed.

Setting: Laboratorio de Investigación "Dr. Carlos R. Davauchelle", Cátedra de Histología y Embriología de la Universidad del Zulia, Maracaibo.

Results: A total of 55 products were evaluated, 27 (49.09 %) male, 21 (38.18 %) females, and 7(12.43 %) no identified by morphological characteristics external genitals. Only 5 (9.09 %) had neural tube defects and the anomalies find were: anencephaly, spina bifida lumbosacral, inienecephaly and encephalocele.

Conclusion: The identification of the neural tube defects in the products of spontaneous abortion will permit accurate counseling to the parents about the recurrence risk, the particular care required in further gestations, the possibility of prenatal diagnosis and to apply prevention methods.

Key words: Neural tube defects. Spontaneous abortion. Congenital anomalies. Genetic counseling

* Cátedra de Histología y Embriología. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia.

** Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

*** Clínica Obstétrica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

**** Clínica Quirúrgica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

INTRODUCCIÓN

Los defectos del tubo neural (DTN) son un grupo heterogéneo y complejo de anomalías del sistema nervioso central que se encuentran entre las anomalías congénitas humanas más frecuentes, sólo superados por los defectos cardiovasculares (1). Su incidencia se estima entre 1 a 5 por 1 000 nacidos vivos, asimismo, esta frecuencia presenta marcadas variaciones geográficas, étnicas y temporales (2). En Venezuela, la incidencia de los DTN es de 0,5 a 2 por 1 000 nacidos vivos (3-10).

Estas anomalías se producen durante la embriogénesis temprana (semana 4 posfecundación), secundarias a una falla en el desarrollo y cierre del tubo neural (11,12), aunque se ha propuesto que algunos de estos defectos pueden originarse posterior a la formación del tubo neural (11,13,14).

Se han empleado varios criterios de clasificación para estas anomalías, uno de ellos, según su localización, en DTN espinales y craneales, se relaciona directamente con el mecanismo embriopatológico, así, los defectos espinales que incluyen la espina bífida y sus diferentes variedades, occulta y quística (meningocele y mielomeningocele), se deben a una alteración en la fusión de los pliegues neurales de la región espinal del tubo neural (12,15); y los craneales (craneosquisis) que incluyen anencefalia y cefalocele, se originan como consecuencia de una falla en el cierre del extremo cefálico del tubo neural (12). Estos defectos a su vez, pueden subclasificarse morfológicamente de acuerdo a la apariencia externa y su composición estructural (15). Es de hacer notar, que el tubo neural durante su desarrollo está rodeado de tejidos embrionarios que darán origen a las estructuras óseas y blandas adyacentes, por lo tanto, alteraciones en su morfogénesis se acompañarán invariablemente de anomalías en el cráneo, vértebras, piel, entre otras estructuras.

Los DTN más frecuentes son la anencefalia y el mielomeningocele (17). La primera es una anomalía letal, los fetos que la padecen mueren intrauterinamente o poco tiempo después de su nacimiento, y en cuanto al mielomeningocele, los pacientes afectados sobreviven y ameritan largos tratamientos médico-quirúrgicos y medidas de rehabilitación, también presentan una elevada tasa de mortalidad y riesgo incrementado para discapacidades físicas y del desarrollo (18).

En cuanto a su forma de presentación y etiología, la mayoría de los DTN ocurren de forma aislada y muestran herencia multifactorial (19). Cuando se asocian a otras anomalías, se dice que son

sindromáticos y en este caso pueden ser debidos a enfermedades monogénicas, anomalías cromosómicas y en algunos casos, se ha demostrado la exposición a teratógenos, mientras que en otros, la causa permanece desconocida (1,19).

Los DTN constituyen un problema de salud importante, debido a que son anomalías severas y con repercusión en la calidad de vida de los afectados. Por otro lado, como subgrupo, representan del 20 % al 45 % de las anomalías congénitas reportadas en las pérdidas gestacionales y en la mortalidad peri y posnatal (20-22).

El presente trabajo tiene como objetivos describir los DTN en productos menores de 20 semanas de gestación y destacar las implicaciones y utilidad de su diagnóstico en el asesoramiento a la pareja.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transeccional, descriptivo en una muestra no probabilística, constituida por productos de abortos espontáneos menores de 20 semanas de gestación, referidos de clínicas privadas y del Hospital Materno Infantil Cuatricentenario, del Municipio Maracaibo, al Laboratorio de Investigación "Dr. Carlos R. Duvauchelle" de la Cátedra de Histología y Embriología para su evaluación. Esta investigación fue aprobada por el Departamento de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Medicina.

Los embriones y fetos producto de abortos espontáneos, se fijaron en una solución de formaldehído al 10 %, durante un tiempo no mayor de 1 semana antes de su estudio. Se examinó sistemáticamente la morfología externa de los productos de la concepción y cuando fue necesario se utilizó una lupa estereoscópica. La evaluación morfológica incluyó la inspección craneofacial, toracoabdominal y de los miembros (tanto anterior, lateral como posterior).

Para clasificar los embriones y fetos según la etapa del desarrollo, se utilizó la edad morfológica del producto (23). Así, la edad embrionaria se fundamentó en las características morfológicas externas y en la longitud del embrión (24,25), estos datos se contrastaron con el sistema de etapas de Carnegie para embriones humanos (25). Para calcular la edad fetal se utilizaron las siguientes mediciones: diámetro biparietal, circunferencia cefálica, longitud cráneo-rabadilla, longitud del muslo y longitud del pie (26,27). Para realizar las mediciones se utilizaron un Vernier, una regla transparente de plástico y una

cinta métrica calibrados en centímetros.

La presencia de hallazgos anormales se registró mediante descripción y fotografía. En todos los casos, las anomalías asociadas detectadas se clasificaron según número y ubicación anatómica.

Para el procesamiento y análisis de los datos se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 10.0. (SPSS Inc., Chicago, EE.UU). Los datos obtenidos se expresaron como valores absolutos y porcentajes.

RESULTADOS

Se evaluaron morfológicamente 55 productos de abortos espontáneos, la edad media materna fue 25,4 años ($DE \pm 5,24$), 17 (30,76 %) de las madres fueron primigestas, 38 (69,24 %) multigestas, de éstas 5 (13,15 %) reportaron abortos previos.

Las edad morfológica de los productos se distribuyó entre 6 y 17 semanas, observándose que 23 (41,82 %) de 12 a 14 semanas constituyeron el mayor porcentaje, seguidos de los que se encontraban entre 9 a 11 semanas (25,45 %), de 15 a 17 semanas (21,82 %) y de 6 a 8 semanas (10,91 %).

De los 55 productos estudiados, 21 (38,18 %) corresponden al sexo femenino, 27 (49,09 %) al sexo masculino y 7 (12,73 %) cuyo sexo no pudo ser determinado de acuerdo a la morfología de los genitales externos, ya que, correspondieron a edades de 6 a 10 semanas que coinciden con el período

indiferenciado del desarrollo genital.

Se encontraron 5 (9,09 %) fetos con DTN, de estos 4 (80 %) pertenecieron al sexo femenino y en 3 (60 %) se encontraron anomalías asociadas. Los resultados correspondientes a las características: edad materna, historia obstétrica, sexo, edad morfológica, tipo de DTN y anomalías externas asociadas se presentan en el Cuadro 1. Las anomalías encontradas fueron: anencefalia, craneorraquisquisis, espina bífida lumbosacra, iniencefalia y encefalocele (Figuras 1-4).



Figura 1. Feto de 16 semanas con encefalocele occipital y apéndices preauriculares.

Cuadro 1
Características de los productos con DTN

Feto N°	Edad materna	Historia obstétrica	Sexo	Edad morfológica (semanas)	Tipo de DTN	Otras anomalías externas
1	19	I Gesta	M	16	Encefalocele occipital	Apéndices preauriculares
2	30	III Gesta II Para	F	15	Iniencefalia	-----
3	28	II Gesta I Para	F	14	Espina bífida lumbosacra	Onfalocele
4	23	I Gesta	F	15	Anencefalia craneorraquisquisis	Labio/paladar hendido bilateral
5	23	I Gesta	F	16	Anencefalia	-----

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL



Figura 2. Feto de 15 semanas con iniencefalia.



Figura 3. Feto de 14 semanas con espina bífida lumbosacra (A) y onfalocelo (B).



Figura 4. Feto de 15 semanas con anencefalia, craneorraquisquisis (A) y labio/paladar hendido bilateral (B).

DISCUSIÓN

Aproximadamente del 15 % al 20 % de los embarazos reconocidos clínicamente terminarán en una pérdida embrionaria o fetal (28,29) y la frecuencia de los defectos morfológicos macroscópicos en los productos de aborto varía entre 1 % y 61 % (23,30-34).

En diferentes trabajos realizados, se ha demostrado que los DTN en productos de abortos espontáneos se presentan entre 3,6 % y 8,7 % de los casos (31,35,36) y los más frecuentes son la anencefalia, espina bífida y encefalocele. Las dos primeras representan el 95 % de todos los DTN y el encefalocele el 5 % (37). En este estudio, del total de la muestra analizada se observó que 5 (9,09 %) de los productos presentaron DTN, resultando similar a lo reportado por otros autores y las anomalías encontradas fueron: anencefalia, craneorraquisquisis, espina bífida lumbosacra, iniencefalia y encefalocele.

Con respecto a la edad morfológica, aunque los DTN se reconocen fácilmente en embriones (31,35-39), en este estudio, el total de DTN se observó sólo en fetos. Estas diferencias pueden ser debidas a factores relacionados con la muestra, tales como, el menor número de embriones analizados con respecto a los fetos, ya que, el tejido embrionario se pierde con mayor facilidad que el fetal.

Las anomalías morfológicas asociadas a los DTN se presentan con una frecuencia que varía entre 15 % y 63 % (8-10,16,22,40,41). Esta frecuencia se relaciona con el tipo, localización y severidad del DTN (42). En general los defectos disrráfcicos más severos y superiores tienen mayor probabilidad de estar asociados a otras anomalías (40-43).

El análisis de la presencia de anomalías asociadas a los DTN es de suma importancia, ya que éstas permiten sospechar o establecer el diagnóstico de síndromes polimalformativos reconocibles, tales como, cromosomopatías (trisomía 18, trisomía 13), bandas amnióticas, síndrome de Meckel-Gruber, complejo OEIS (onfalocele, extrofia cloacal, I ano imperforado, S defectos espinales), entre otros. Por otro lado, una amplia variedad de anomalías estructurales pueden acompañar a los DTN sin formar parte de síndromes reconocibles y algunos autores las consideran defectos secundarios (40). Entre las anomalías asociadas reportadas con mayor frecuencia se encuentran las hendiduras faciales, defectos cardíacos, anotia/microtia, defectos reductivos de miembros, anolftalmía/microftalmía, defectos de pared abdominal, anomalías renales y

arteria umbilical única (40,43-45). En este estudio se encontraron 3 (60 %) fetos con anomalías asociadas: labio/paladar hendido, apéndices preauriculares y onfalocele. En ninguno fue posible la identificación de síndromes reconocibles y probablemente se trate de DTN aislados.

En tal sentido, se han propuesto varias hipótesis de origen morfoembriológicas para explicar la presencia de anomalías secundarias asociadas a los DTN. La primera de ellas, se fundamenta en que algunas de las alteraciones encontradas son defectos de cierre, tales como, labio/paladar hendido, hernia diafragmática y onfalocele, por lo tanto, Czeizel (40) la denominó asociación "squisis". La segunda, se basa en el concepto de campos del desarrollo, estos se definen como unidades reactivas morfogenéticas que dan origen a una estructura definitiva (46), en este caso, la línea media representa un campo de desarrollo (47) con vulnerabilidad común para todas las estructuras que se encuentran en dicha zona, de esta forma, cualquier alteración durante la morfogénesis de los primordios ubicados en el campo de la línea media, puede traer como consecuencia defectos en una o todas las estructuras que allí se desarrollan. Esta hipótesis explicaría las anomalías en labio, paladar, diafragma, corazón, pared abdominal y genitales asociadas a los DTN. Asimismo, se ha propuesto que tales defectos secundarios podrían ser originados por fuerzas mecánicas y alteraciones en la migración de las células de la cresta neural (40). Las primeras son ocasionadas por la retroflexión del cuello y acortamiento del tronco observados en los DTN craneales y espinales superiores, que limita el espacio para el desarrollo del tórax y abdomen (pared y contenido). Las segundas interfieren con el desarrollo de la cara y las estructuras cardiovasculares (40).

Está bien establecido que los DTN en aproximadamente 70 % de los casos ocurren de forma aislada (no sindrómica) y muestran herencia multifactorial (1,48-50), es decir, son el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Por tratarse de herencia multifactorial, el riesgo de recurrencia en las familias con afectados se basa en datos empíricos. En tal sentido, se ha demostrado que en las parejas que han tenido un embarazo o un hijo previo afectado, el riesgo de recurrencia para DTN no sindrómico en una próxima gestación varía entre 3 % y 6 % (51,52) y esto es consistentemente mayor que el riesgo reportado para la población general (49,53-55). Igualmente, para los padres que han tenido dos o tres hijos con DTN aislados, el riesgo para un futuro embarazo puede aumentar entre 10 % y 20 %

(37,48,51,52). Por otro lado, la frecuencia de DTN entre los familiares de primero y segundo grado de pacientes afectados es mayor que la reportada para el resto de la población (1,51). Asimismo, existen otros factores que pueden incrementar el riesgo de recurrencia, tales como, la severidad del defecto (tipo y localización), el número de afectados en la familia y su relación de parentesco con el propósito, sexo del afectado (cuando pertenece al sexo con menos probabilidad de sufrir la anomalía) y consanguinidad en la familia (56).

De esta forma, la identificación de este tipo de defectos en los productos de abortos espontáneos, resulta fundamental, ya que, constituye un factor de riesgo genético para este tipo de anomalías (53) y tiene importantes implicaciones en el análisis del riesgo de recurrencia en la familia. Adicionalmente, Rivas y col. (57), demostraron un aumento en la proporción de abortos espontáneos antes y después del nacimiento de un hijo con DTN.

El diagnóstico de los DTN a través del examen morfológico en productos de abortos tiene numerosos beneficios para la pareja, ya que, dicha información sirve como punto de partida para ofrecer asesoramiento genético acerca del riesgo de recurrencia que puede tener dicha entidad en su futura descendencia, la ocurrencia del defecto en otros miembros de la familia, la implementación de medidas preventivas, el plan de acción a seguir, la posibilidad de realizar el diagnóstico prenatal en futuros embarazos, entre otros aspectos a considerar.

Portanto, con base en el antecedente de un embarazo previo afectado con DTN, en este caso, producto de un aborto espontáneo, estas madres deben considerarse de alto riesgo obstétrico y genético y deben adoptarse una serie de medidas que garanticen una atención médica multidisciplinaria. Estas medidas incluyen principalmente las recomendaciones relacionadas con: 1) la ingesta materna periconcepcional de ácido fólico (4 mg/día), que debe iniciarse al menos 1 mes y preferiblemente 3 meses antes de la concepción, extendiéndose hasta el primer trimestre del embarazo (58,59), ya que, se ha demostrado que el consumo materno de ácido fólico reduce el riesgo de recurrencia de los DTN aislados entre 70 % y 100 % (60-64), 2) la planificación de la vigilancia materno-fetal y de las técnicas de diagnóstico prenatal a utilizar, y 3) asesoramiento genético a la familia.

La falla en el diagnóstico de los DTN en los productos de abortos espontáneos traería como consecuencia un asesoramiento médico incompleto y según el caso, la pareja perdería el beneficio

potencial de la aplicación de las medidas preventivas disponibles.

AGRADECIMIENTO

A todo el equipo de salud que contribuyó con la referencia de las muestras.

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico - (CONDES) CDCHT. Universidad del Zulia.

REFERENCIAS

1. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2006;46:55-67.
2. Birnbacher R, Agnes M, Messerschmidt AM, Pollak AP. Diagnosis and prevention of neural tube defects. *Curr Opin Urol*. 2002;12:461-464.
3. Pineda L, Navarro G, Del Villar A. Defectos del tubo neural en el Hospital Pedro García Clara, Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin*. 1993;34:41-52.
4. Moreno H, Valera V, Socorro L, Bracho A, Herrera M, Rodríguez Z, et al. Programa preventivo de defectos de nacimiento: incidencia de anencefalia en Maracaibo, Venezuela: período 1993-96. *Invest Clin*. 1996;37:271-278.
5. Cedeño RR, León A, Romero R. Epidemiología de las malformaciones congénitas externas en una maternidad en Venezuela. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1996;53:117-122.
6. Barón MA, Peña E, Sánchez A, Solano L. Estado de ácido fólico en embarazadas adolescentes y adultas en el primer trimestre del embarazo. *An Venez Nutr*. 2002;15:87-93.
7. Castejón O, Canache L, Rivas A, Santiago M, Lugo J, Sifonte C. Madurez de las vellosidades coriales en relación con malformaciones del tubo neural durante el tercer trimestre del embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2006;66:241-249.
8. Mundarain AJ. Anencefalia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1981;41:229-232.
9. Berroterán O, Kíser S. Espina bífida. Análisis de 71 casos en la Maternidad Concepción Palacios. Caracas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1979;39:168-170.
10. Agüero O, Kíser S, Castellanos R, Soto J. Anencefalia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1975;35:329-347.
11. Shiota K, Nakatsu T. Normal and abnormal neurulation in humans: Implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Neuropathology*. 1998;18:415-418.
12. Sadler TW. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;135:2-8.
13. Dias MS, Partington M. Embryology of myelomeningocele and anencephaly. *Neurosurg Focus*. 2004;16:1-16.
14. Kaufman BA. Neural tube defects. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:389-419.

15. De Marco P, Merello E, Mascelli S, Capra V. Current perspectives on the genetic causes of neural tube defects. *Neurogenetics*. 2006;7:201-221.
16. Nielsen LA, Maroun LL, Broholm H, Laursen H, Graem N. Neural tube defects and associated anomalies in a fetal and perinatal autopsy series. *APMIS*. 2006;114:239-246.
17. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. *N Engl J Med*. 1999;341:1509-1519.
18. Mitchell LE. Epidemiology of neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;135:88-94.
19. Lynch SA. Non-multifactorial neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;135:69-76.
20. Pinar H, Tatevosyants N, Singer DB. Central nervous system malformations in a perinatal/neonatal autopsy series. *Pediatr Dev Pathol*. 1998;1:42-48.
21. Boyd PA, Tondi F, Hicks NR, Chamberlain PF. Autopsy after termination of pregnancy for fetal anomaly: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2004;328(7432):137.
22. Ceylaner S, Ceylaner G, Gunyeli I, Ekici E, Tug M, Taner D, et al. Postmortem evaluation of 220 prenatally diagnosed fetuses with neural tube defects: Detection of associated anomalies in a Turkish population. *Prenat Diagn*. 2006;26:147-153.
23. Arteaga M, Garcia-Pelaez I, Cornejo LR, Chavira S, Saavedra D. Fetal dysmorphism in spontaneous abortions in a Mexican population. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;73:131-140.
24. Moore JL, Persaud TVN. *Embriología Clínica*. 6ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 1999.
25. O'Rahilly R, Müller F. *Embriología y teratología humanas*. 2ª edición. Barcelona: Masson Editores; 1998.
26. Croft MS, Desai G, Seed PT, Pollard JI, Perry ME. Application of obstetric ultrasound to determine the most suitable parameters for the aging of formalin-fixed human fetuses using manual measurements. *Clin Anat*. 1999;12:84-93.
27. Hernández ML, Romero M. Evaluación morfológica en pérdidas embrionarias y fetales: resultados preliminares. Primeras Jornadas del Departamento de Ciencias Morfológicas, Universidad de los Andes: 2008 enero 27-28; Mérida, Venezuela, 2008.
28. Blaas H-G. The examination of the embryo and early fetus: How and by whom? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14:153-158.
29. DeCherney A, Nathan L. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. 9ª edición. Nueva York: McGraw-Hill editors; 2002. Disponible en: <http://www3.accessmedicine.com/>
30. Byrne J, Warburton D, Kline J, Blanc W, Stein Z. Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristics. *Teratology*. 1985;32:297-315.
31. Shepard TH, Fantel AG, Fitzsimmons J. Congenital defect rates among spontaneous abortuses: Twenty years of monitoring. *Teratology*. 1989;39:325-331.
32. Arredondo de AG, Lopez-Serna N, Trevino-Alanis MG, Russildi JM, Arreola-Arredondo B, Borrego SA. Frequency of external congenital abnormalities in abortions. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1992;49:32-38.
33. Muñetón C M, Ramírez J L, Vásquez G, Agudelo B. Estudios citogenética y morfológico en productos de aborto espontáneo procedentes de diferentes servicios de gineco-obstetricia de la ciudad de Medellín. *Revista Médica Universidad de Antioquia Iatreia*. 1998;11:4.
34. Ramírez J L, Muñetón C M, Vásquez G, Agudelo B. Citogenética y aborto espontáneo. *Revista Médica Universidad de Antioquia Iatreia*. 1998;11:4.
35. McFadden DE, Kalousek DK. Survey of neural tube defects in spontaneously aborted embryos. *Am J Med Genet*. 1989;32:356-358.
36. Coerdts W, Miller K, Holzgreve W, Rauskolb R, Schwinger E, Rehder H. Neural tube defects in chromosomally normal and abnormal human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;10:410-415.
37. Csabay L, Szabo I, Papp C, Toth-Pal E, Papp Z. Central nervous system anomalies. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;847:21-45.
38. Philipp T, Kalousek DK. Neural tube defects in missed abortions: Embryoscopic and cytogenetic findings. *Am J Med Genet*. 2002;107:52-57.
39. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod*. 2003;18:1724-1732.
40. Stevenson RE, Seaver LH, Collins JS, Dean JH. Neural tube defects and associated anomalies in South Carolina. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:554-558.
41. Marín L, González G, Martínez B, Guevara F, Tortoledo M, Julian B. Iniencefalia: un raro defecto del Sistema Nervioso Central. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1996;56:171-175.
42. Hunter AG, Cleveland RH, Blickman JG, Holmes LB. A study of level of lesion, associated malformations and sib occurrence risks in spina bifida. *Teratology*. 1996;54:213-218.
43. Källén B, Robert E, Harris J. Associated malformations in infants and fetuses with upper or lower neural tube defects. *Teratology*. 1998;57:56-63.
44. Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJ, Silver M, Toi A. Prenatally diagnosed neural tube defects: Ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *Am J Med Genet*. 1998;77:317-321.
45. Joó JG, Beke A, Papp C, Tóth-Pál E, Csaba A, Szigeti Z, et al. Neural tube defects in the sample of genetic counselling. *Prenat Diagn*. 2007a;27:912-921.
46. Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am*

- J Med Genet. 1998;76:291-296.
47. Opitz JM, Gilbert EF. CNS anomalies and the midline as a "developmental field". *Am J Med Genet.* 1982;12:443-455.
 48. Hall JG, Solehdin F. Genetics of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 1998;4:269-281.
 49. Finnell RH, Gelineau-Van Waes J, Bennett GD, Barber RC, Wlodarczyk B, Shaw GM, et al. Genetic basis of susceptibility to environmentally induced neural tube defects. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;919:261-277.
 50. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), {08-03-2008}. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
 51. Papp C, Adám Z, Tóth-Pál E, Török O, Váradi V, Papp Z. Risk of recurrence of craniospinal anomalies. *J Matern Fetal Med.* 1997;6:53-57.
 52. Joó JG, Beke A, Papp Z, Csaba A, Rab A, Papp C. Risk of recurrence in major central nervous system malformations between 1976 and 2005. *Prenat Diagn.* 2007b;27:1028-1032.
 53. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet.* 2004;364:1885-1895.
 54. Detrait ER, George TM, Etchevers HC, Gilbert JR, Vekemans M, Speer MC. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27:515-524.
 55. Krivoy A. Contribución al estudio de los mielomeningoceles en Venezuela. Experiencia personal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1976;36:3-46.
 56. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine 7ª edición.* Saunders; 2007.
 57. Rivas F, Dávalos IP, Olivares N, Dávalos NO, Pérez-Medina R, Gómez-Partida G, et al. Reproductive history in mothers of children with neural tube defects. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;49:255-260.
 58. Medical Research Council (MRC) Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991;338:131-137.
 59. Toriello HV. Professional Practice and Guidelines Committee, American College of Medical Genetics. Folic acid and neural tube defects. *Genet Med.* 2005;7:283-284.
 60. Eskes TK. Neural tube defects, vitamins and homocysteine. *Eur J Pediatr.* 1998;157(Suppl 2):139-141.
 61. Watkins ML. Efficacy of folic acid prophylaxis for the prevention of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 1998;4:282-290.
 62. McLone DG. The etiology of neural tube defects: The role of folic acid. *Childs Nerv Syst.* 2003;19:537-539.
 63. Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79:737-742.
 64. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(Suppl):285-288.

Correspondencia: Prof. María Luisa Hernández R. Cátedra de Histología y Embriología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. MLuisa1980@cantv.net



Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

Invita a la

XXV Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología

10 al 13 de marzo de 2009

Palacio de Eventos - Hotel Crowne Plaza Maruma

Maracaibo. Estado Zulia

Información e inscripciones:

- Sede de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Maternidad Concepción Palacios, Av. San Martín, Caracas. e-mail: sogvzla@cantv.net • www.sogvzla.org
Teléfono: (+58-212) 461.6442- Fax: (+58-212) 451.0895
- CONGREX C.A. Av Blandín, Centro Comercial Mata de Coco, Piso 3, Oficina Oeste, La Castellana, Caracas. Teléfono: (+58-212) 263.9733 - Fax: (+58-212) 263.8443 - 3672. www.congrex.com