

# Defectos del Tubo Neural y de Labio y Paladar Hendido: un Estudio Morfológico

Neural Tube Defects, Cleft Lip and Palate: A Morphological Study

Chávez-Corral, D. V. \*; López-Serna, N. \*\*; Levario-Carrillo, M. \* & Sanín, L. H. \*\*\*

---

CHÁVEZ-CORRAL, D. V.; LÓPEZ-SERNA, N.; LEVARIO-CARRILLO, M. & SANÍN, L. H. Defectos del tubo neural y de labio y paladar hendido: un estudio morfológico. *Int. J. Morphol.*, 31(4):1301-1308, 2013.

**RESUMEN:** El objetivo del trabajo fue realizar una evaluación morfológica externa de recién nacidos (RN) y lactantes con diagnóstico de defectos de tubo neural (DTN) y labio hendido c/s paladar hendido (LH c/s PH) para determinar el tipo de defecto, ubicación, extensión, clasificación y evaluar la proporción de RN con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y lactantes desnutridos. Estudio descriptivo. Se estudiaron 36 niños desde su nacimiento hasta los 12 meses de edad; 20 con DTN y 16 con LH c/s PH. El estudio se realizó en cinco hospitales de la ciudad de Chihuahua, México. Se hizo una evaluación morfológica externa y antropometría de los niños. Los DTN se clasificaron como lesiones abiertas y cerradas, como defectos altos o bajos, según el modelo de sitios múltiples y por la CIE-10. Los LH c/s PH se clasificaron como unilaterales o bilaterales, completos e incompletos y como aislados o múltiples. Se determinó RCIU en los RN y desnutrición en los lactantes. El análisis estadístico se realizó con el paquete STATA 8.0 para Windows. Se estudiaron 20 casos de DTN; 3 lactantes y 17 RN. De LH c/s PH fueron 8 lactantes y 8 RN. En cuanto a los DTN, 60% fueron mielomeningocele y correspondían a lesiones abiertas. El 85% se localizaron a nivel alto. En el modelo de cierres múltiples, el Z1 fue el 80%. Los LH c/s PH más frecuentes fueron aquellos con hendidura completa (50%). El 35% de los RN con DTN tuvieron RCIU y el 67% de los lactantes presentaron desnutrición. Es importante conocer los mecanismos del desarrollo de las anomalías congénitas ya que esto permite precisar el momento en que ocurrió la falla y permite estudiar los factores predisponentes, con lo cual se puede ofrecer asesoramiento genético para una posible prevención.

**PALABRAS CLAVE:** Defectos de tubo neural; Labio hendido; Paladar hendido; Retardo del crecimiento intrauterino; Desnutrición.

---

## INTRODUCCIÓN

Los defectos del tubo neural (DTN) y del labio hendido, este último en sus dos modalidades con y sin paladar hendido (LH c/s PH), son el resultado de un proceso intrínseco y/o extrínseco anormal. El origen de ambos defectos puede ser similar debido a que son anomalías de la línea media (Padmanabhan, 2006; Czeizel *et al.*, 1999; Stanier & Moore, 2004).

La mayor parte del tubo neural se forma durante la tercera semana de gestación como respuesta a la neurulación primaria (van der Put *et al.*, 2001). Este proceso se presenta, en una primera etapa, hasta el somite 31 el cual corresponde a la segunda vértebra sacra (O'Rahilly & Muller, 1994); el resto del tubo neural se forma por la neurulación secundaria (Finnell *et al.*, 2003) como resultado de la condensación,

diferenciación y degeneración de las células mesenquimatosas de esa región (Padmanabhan; O'Byrne, Au and Northrup, 2010). Al inicio de la cuarta semana de gestación aparecen las estructuras faciales primitivas que se originan por la migración del mesénquima de la cresta neural para formar los procesos faciales los cuales posteriormente se fusionan (Sandberg *et al.*, 2002), mientras que el segmento intermaxilar da origen al paladar primario y las crestas palatinas forman el paladar secundario (Padmanabhan; Bender, 2000).

El desarrollo apropiado del tubo neural y de los procesos faciales está sujeto a diversos factores extrínsecos como la ingesta de ácido fólico cuya deficiencia produce alteraciones del cierre del tubo neural así como defectos en

\* Departamento de Embriología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chihuahua, México.

\*\* Departamento de Embriología Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL., México.

\*\*\* Facultad de Enfermería y Nutriología, Universidad Autónoma de Chihuahua, México.

Este proyecto fue apoyado por PROMEP. UACHIH-115

la actividad mitótica de la cresta neural que afecta la formación de la cara (Blom & Smulders, 2011) por lo que potencialmente, se pueden relacionar con LH c/s PH, a dichos defectos se les conoce como neurocrestopatías (Antony & Hansen, 2000).

A pesar de que existe amplia información de estos defectos en países desarrollados, la información de México es escasa (Blanco-Davila, 2003). El objetivo del presente trabajo fue realizar una evaluación morfológica externa de neonatos y lactantes de una región del Norte de México con diagnóstico de DTN y LH c/s PH, para determinar el tipo de defecto, ubicación, extensión, clasificación y evaluar la proporción de retraso del crecimiento intrauterino en recién RN y lactantes desnutridos. Los resultados aquí presentados podrán apoyar al establecimiento de programas de tratamiento integral a los pacientes con este tipo de defectos.

## MATERIAL Y MÉTODO

El estudio fue descriptivo y comprendió del 1 de agosto del 2001 al 1 de agosto del 2002; se realizó en cinco hospitales de la ciudad de Chihuahua, México: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hospital General, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua y en el Hospital Central Universitario. Chihuahua se encuentra ubicada aproximadamente 1000 km de la ciudad de México y a 300 km de la frontera con Estados Unidos de Norteamérica.

Se incluyeron 36 niños, la edad de los cuales fluctuó entre RN y hasta los 12 meses. Del total de niños, 20 habían sido diagnosticados con DTN y 16 con LH c/s PH. Se excluyeron hijos de madres con antecedentes de diabetes mellitus, epilépticas con tratamiento, con neoplasias de cualquier tipo así como aquellas que no aceptaron participar en el estudio.

Se invitó a las madres a participar explicándoles el motivo del estudio así como las etapas del mismo mediante una carta de consentimiento informado. El proyecto fue aprobado previamente por el Comité de Ética e Investigación de cada centro hospitalario participante.

En una primera etapa se realizó evaluación morfológica externa de los niños; la edad gestacional se determinó con base a la fecha de última menstruación, mientras que del expediente clínico se obtuvieron los datos antropométricos y el peso. Se determinó en milímetros la longitud cráneo-talón y se midió también el perímetro cefálico. Previa aceptación de los padres se toma-

ron fotografías a los RN y lactantes, para registro y análisis posterior.

Los DTN se clasificaron como lesiones abiertas (anencefalia y mielomeningocele) o cerradas (encefalocelos y meningoceles) dependiendo del tejido neural expuesto (Fleming, 2001). Según su nivel de presentación se clasificaron como defectos altos (espina bífida cervical y torácica) o bajos (espina bífida lumbar y sacra) (O'Rahilly & Muller; Garabedian & Fraser, 1993). Se utilizó también la clasificación de múltiples cierres la cual explica en el modelo de ratón los diferentes tipos de cierre del tubo neural en relación con los defectos clínicos y su diversidad etiológica haciendo la analogía con lo que ocurre en el humano (Finnell *et al.*; Van Allen *et al.*, 1993; Sanchis Calvo & Martinez-Frias, 2002). También se clasificaron como alteraciones de la neurulación primaria aquellos casos con espina bífida a nivel cervical, torácico o lumbar y alteraciones en la neurulación secundaria cuando esta ocurrió a nivel sacro. Por último, se clasificaron según la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de enfermedades (CIE); los DTN se codificaron del Q00-Q07 y para LH c/s PH del Q35-Q37.

Los defectos del labio y paladar suelen clasificarse con relación a la fosa incisiva, como hendiduras anteriores o posteriores: las hendiduras anteriores afectan labio superior y puede o no afectarse la parte alveolar del maxilar (paladar primario), se llaman completas cuando afectan a las dos estructuras e incompletas cuando afectan solo una, también se pueden considerar como unilaterales o bilaterales. Las hendiduras posteriores afectan el paladar duro en el área posterior a la fosa incisiva, y pueden extenderse al paladar blando y a la úvula. En los casos en los cuales se afectó el labio, el paladar duro y el paladar blando, se consideró hendidura completa (Padmanabhan; Sandberg *et al.*, 2002). Los defectos que solo involucraron al labio se clasificaron como labio hendido (Harville *et al.*, 2005). Se consideraron como defectos aislados, cuando no había otros defectos o se acompañaron de anomalías menores y defectos múltiples cuando presentaron una anomalía mayor o bien integraron un síndrome (Shaw *et al.*, 1995). En ambas anomalías (DTN y LH c/s PH) se determinó el tipo de defecto, aspecto, nivel y extensión de la lesión o fisura.

Se diagnosticó retardo del crecimiento cuando el niño estaba por debajo del percentil 10 de acuerdo a Operpeck MD (Overpeck *et al.*, 1999). En los lactantes se diagnosticó desnutrición después de analizar su peso en relación a su talla y estandarizarlo en puntaje zeta. Un niño fue calificado como desnutrido cuando el puntaje zeta se encontró entre -1 a -3 DE (PROY-NOM-031-SSA2-1999).

Para determinar hidrocefalia se utilizaron los parámetros propuestos por Lubchenco *et al.* (1966) y se consideró como tal cuando el perímetro cefálico se encontró por arriba del percentil 90 en relación a la edad gestacional. En forma adicional se revisó piel, cabeza, cara, cuello, tórax, abdomen, genitales y extremidades. Para la clasificación del modelo de cierres múltiples se utilizó la nomenclatura utilizada por (Sanchis Calvo & Martínez-Frias), que mencionan que van del cierre 1 al 5.

La clasificación de los defectos se realizó mediante un análisis morfológico; el análisis de variables cuantitativas fue hecho con STATA 8.0 (STATA.Corp., 2004) para Windows. Se hizo un análisis exploratorio, univariado y bivariado.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 28 casos de DTN, 7 eran lactantes y 21 RN, de estos se excluyeron 8 pacientes: dos productos hijos de madres en tratamiento con drogas antiepilépticas, dos casos de anencefalia y cuatro casos que no aceptaron participar. Finalmente se incluyeron 20 casos, 3 (15%) lactantes y 17 (85%) RN. Los casos registrados con LH c/s PH fueron 30. Dieciocho lactantes y 12 RN; de éstos 16 cumplieron los criterios de inclusión (ocho lactantes y ocho RNs).

La media en años de la edad materna en los DTN fue de  $27 \pm 8$  (rango:16-42), la paterna  $28 \pm 8,8$  (rango:18-50). La media de la edad materna en los defectos de LH c/s PH fue de  $24 \pm 5$  (rango:17-34), la paterna  $27 \pm 4,5$  (rango:20-33). Considerando la presencia de los defectos en primigestas, en LH c/s PH fue del 50% y en DTN el 30%. En cuanto al lugar de residencia el 75% de los casos de LH c/s PH fueron del área urbana, mientras que los casos de DTN fueron del 50% ( $p > 0,05$ ).

Los casos de DTN fueron más frecuentes en el sexo femenino 13 (65%) que el masculino 7 (35%) ( $p > 0,05$ ). La razón masculino: femenino fue de 0,5 para espina bífida dorsal, lumbar y lumbosacra y 1 para encefalocele (EC).

Al analizar el fenotipo y características de los DTN se encontró que doce (60%) eran casos de mielomeningocele (MMC) y correspondían a lesiones abiertas ya que presentaron discontinuidad de la piel y estaban parcialmente epitelizadas. El diámetro de las lesiones estuvo entre 15 y 160 mm. La localización fue variable encontrándose desde T12 hasta nivel sacro (Fig. 1 A y B). De las lesiones cerradas: cuatro (20%) fueron

meningoceles (MC) quísticos, localizados entre T2 y la región sacra y otras cuatro (20%) encefalocele, tres occipitales y uno parietal. Un caso de encefalocele occipital se asoció a polidactilia. La distribución de la espina bífida según su localización anatómica fue: cefálica ( $n = 4$ ; 20%), dorsal ( $n = 3$ ; 15%), lumbar ( $n = 9$ ; 45%), sacra ( $n = 1$ ; 5%) y lumbosacra ( $n = 3$ ; 15%). Según el nivel de presentación 17 (85%) se consideraron como lesiones altas, estando más afectado el sexo femenino 10 (77%). Las lesiones bajas fueron de 1 (5%) y los defectos ubicados en ambas regiones 2 (10%) casos. Según el modelo de múltiples cierres se encontró: el cierre 1=16 (80%), el cierre 2=1 (5%), el cierre 4=2 (10%) y entre el cierre 1 y 4=1 (5%).

Del total de casos de DTN, 18 (90%) correspondieron a defectos en la neurulación primaria, 11 (85%) de los cuales fueron del sexo femenino y 7 (15%) masculinos.

De los 20 casos con defectos del tubo neural, cinco que presentaron MMC y uno con EC se acompañaron de hidrocefalia (30%). Seis casos se asociaron con pie varo (60%). Los DTN y LH c/s PH se clasificaron según: el CIE-10 (Figs. 2 y 3).

Las alteraciones de LH c/s PH fueron más comunes en el sexo masculino 9 (56%) que el femenino 7 (44%). La razón masculino: femenino en labio y paladar hendido (LPH) completo fue de 3,5:1; en LPH anterior 1:1 y paladar hendido (PH) 0,3:1.

De los casos con defectos de paladar, dos tuvieron afectado el paladar primario, uno masculino y otro femenino, ambos afectados del lado izquierdo. Los casos con paladar hendido secundario fueron 4; tres (19%) del sexo femenino y uno masculino; de acuerdo a su presentación 3 fueron completos y uno incompleto. Los que presentaron alteración en ambos paladares fueron 7 (44%) masculinos y 2 (12,5%) femeninos, con hendidura completa 8 (50%) casos e incompleta un caso. Las anomalías faciales que se acompañaron de alteraciones aisladas fueron, 4 (25%); 2 con PH posterior, uno con paladar blando hendido y otro con LPH anterior derecho y PH posterior (Fig. 1 C y D). Estos casos presentaron dos alteraciones en la forma del pabellón auricular y dos, con implantación baja. Dos (13%) casos se catalogaron como múltiples, uno con síndrome de Pierre Robin y otro con alteraciones en la forma y posición de las orejas, cuello corto y tetralogía de Fallot.

En el grupo de DTN el 35% de los RN tenían retraso del crecimiento intrauterino de acuerdo a la edad gestacional y el 67% de los lactantes presentaron desnutrición.

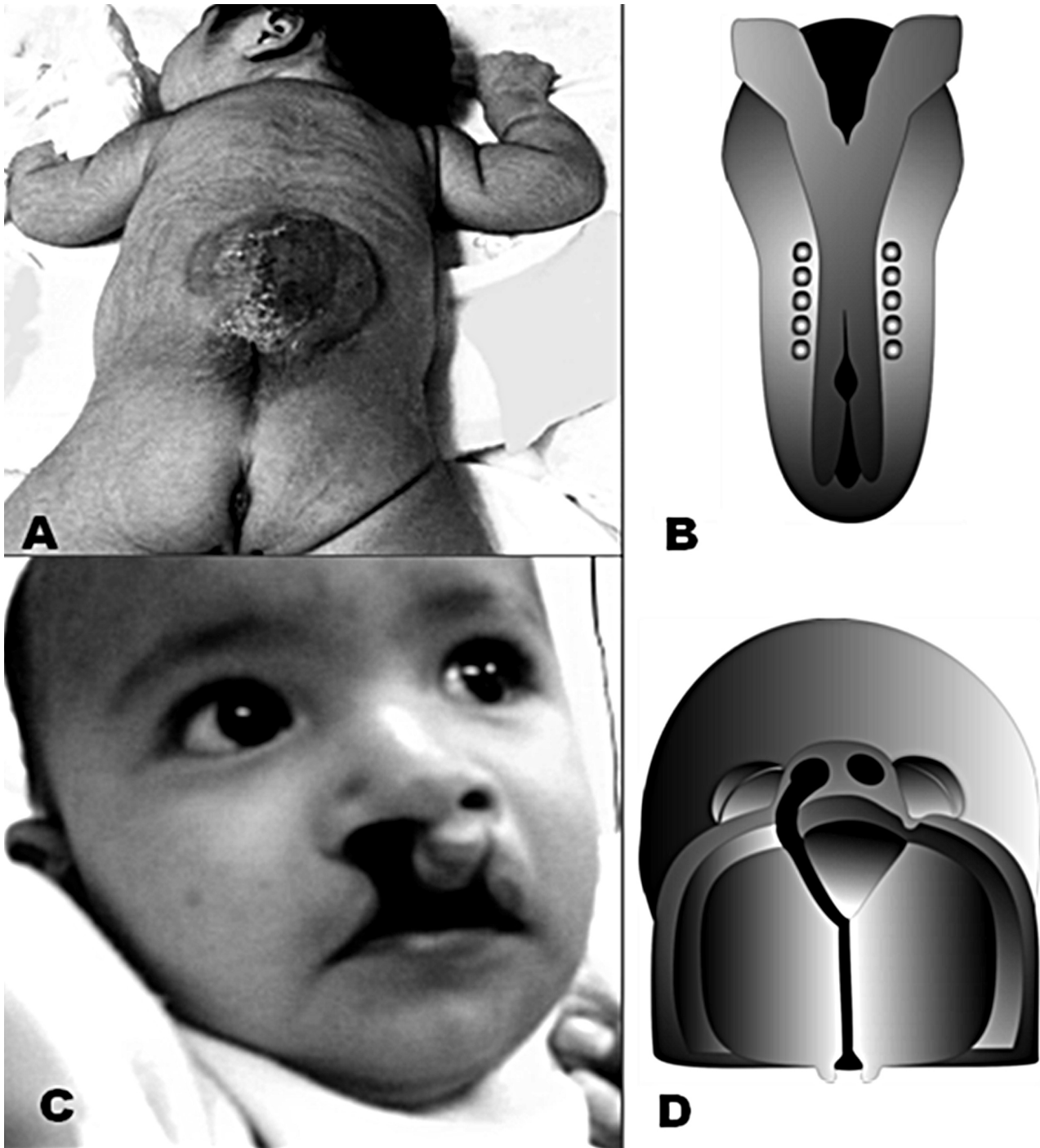


Fig. 1. A. Recién nacida con espina bífida lumbar. B. Esquema que muestra la falta de fusión de los pliegues neurales. C. Lactante con labio y paladar hendido unilateral completo y labio contralateral hendido parcialmente. D. Esquema que muestra la falta de fusión de la prominencia maxilar derecha y de las prominencias nasales mediales fusionadas del mismo lado y falta de fusión de las prolongaciones palatinas laterales.



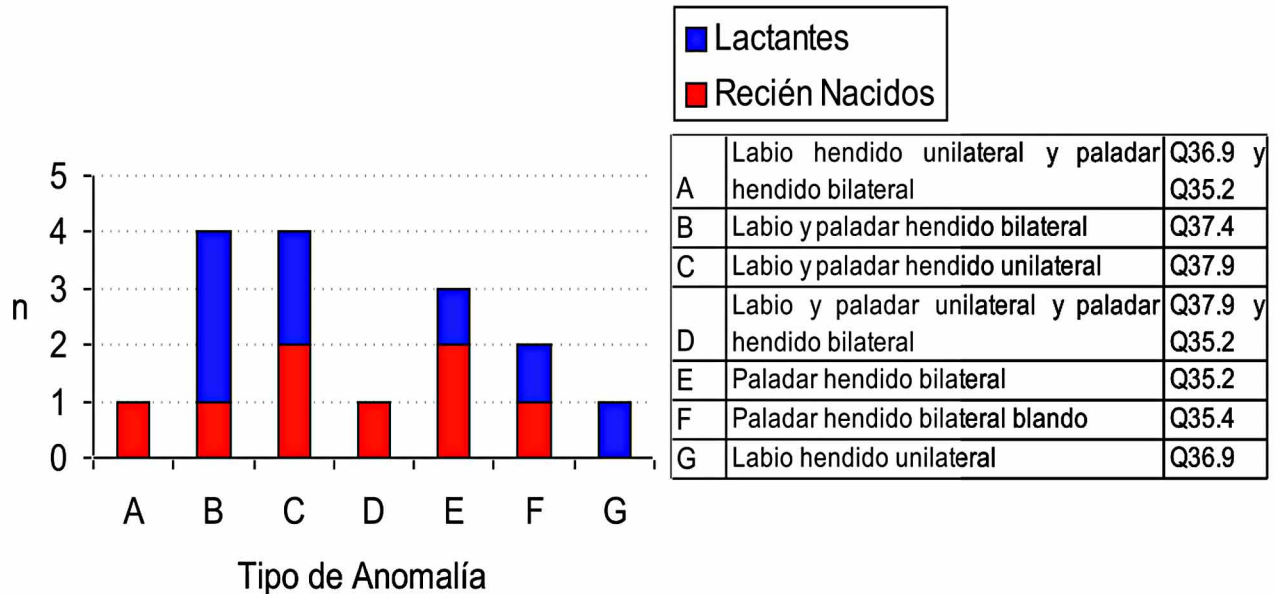


Fig. 2. Distribución de espina bífida y encefalocele. Se muestra en el eje vertical el número de casos y en el eje horizontal los recién nacidos y lactantes. El cuadro de la izquierda muestra los defectos que se presentaron con el código de la clasificación según la CIE-10.

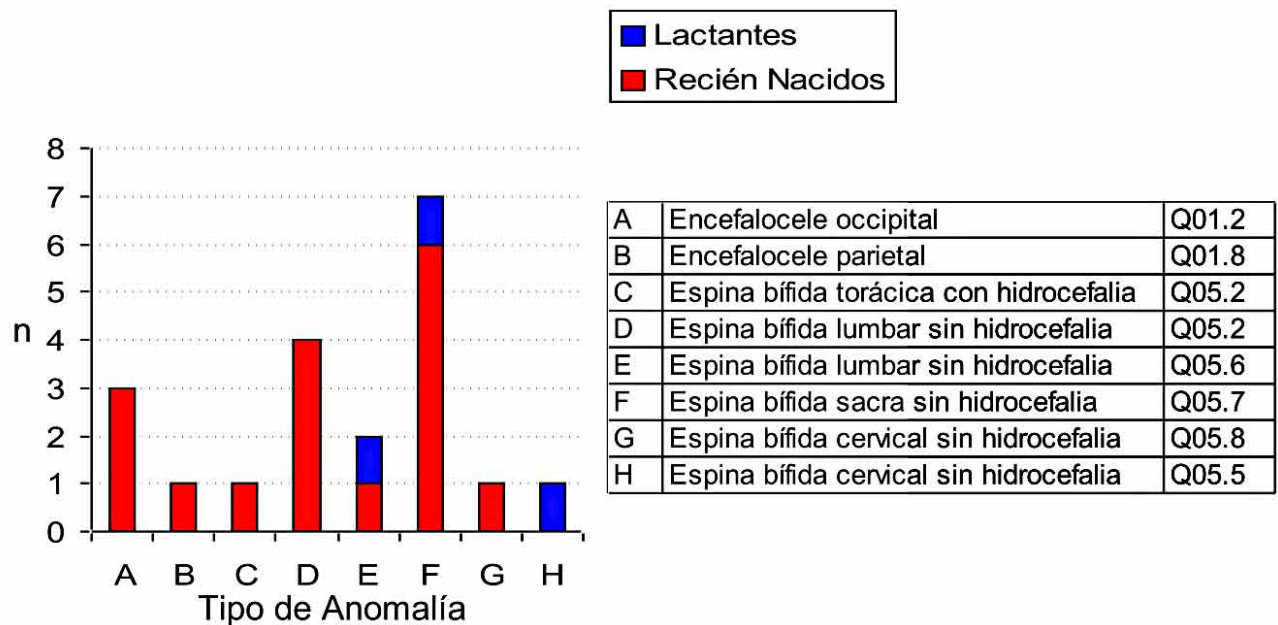


Fig. 3. Distribución de hendiduras orofaciales. Se muestra en el eje vertical el número de casos y en el horizontal los recién nacidos y lactantes. El cuadro de la izquierda muestra los defectos que se presentaron, según la clasificación de la CIE-10.

## DISCUSIÓN

Los procesos generales del desarrollo embrionario siguen patrones de crecimiento y migración celular que deben llevarse a cabo en tiempos precisos; cuando factores intrínsecos y/o extrínsecos afectan dichos procesos se originan las anomalías estructurales como los DTN y LH c/s PH.

Se considera que el ser madre primigesta es un factor de riesgo de mayor relevancia que la edad materna para los DTN. Los hallazgos encontrados en el presente estudio son similares a los reportados (Hendricks *et al.*, 1999) en relación a este aspecto. En cuanto a la edad materna se mues-

tran datos similares a los reportados por (Sanchis Calvo & Martínez-Frias, 2002), los cuales no coinciden con los mencionados por (Hendricks *et al.*).

En cuanto al lugar de residencia la mayoría de los casos presentados de ambos defectos pertenecían al área urbana, debido a la dificultad para el traslado de los pacientes para su atención así como a la amplitud de nuestro estado. Se observó menor proporción en los DTN ya que debido a lo complicado de estos defectos, es más fácil que mueran y no lleguen a un servicio de atención secundaria.

El sexo femenino fue más comúnmente afectado en los casos de DTN, con una frecuencia similar a la informada por otros autores (Sandberg *et al.*, 2002; Bender; Martín & Enguñados, 2001; Lemire, 1988). Desde décadas atrás se demostró que en embriones machos de ratón, el desarrollo desde la etapa de blastocisto hasta la neurulación era más avanzado, debido a que las células del embrión macho se mueven más rápido y al momento de la neurulación hay suficientes células en los pliegues neurales para llevar a cabo un cierre normal del tubo neural, esto podría explicar la predisposición del género femenino para estos defectos (Seller, 1987). Otros autores mencionan que en el desarrollo humano los defectos altos son más frecuentes en el sexo femenino ya que la neurulación primaria es más tardía en este género, aunque no se conoce la causa, por lo que el embrión femenino es más susceptible durante este período (Antony & Hansen, 2000; Van Allen *et al.*; Seller).

Los defectos de la neurulación primaria son los más frecuentemente reportados (anencefalia y espina bífida hasta la región de la primera vértebra sacra) (Shaw *et al.*) lo que también coincidió con nuestros hallazgos, a excepción de la anencefalia.

La espina bífida abierta con mielosquisis es uno de los defectos del tubo neural más frecuentes, aparece durante el proceso de neurulación, entre los 17 y 30 días post-fertilización. En contraste, los defectos post-neurulación están cubiertos con piel, como el EC. En el presente trabajo se presentó con mayor frecuencia el MMC y le siguió el MC y el EC, datos similares a los reportados por (Ortiz *et al.*, 2003). Los EC que se presentaron con más frecuencia fueron los occipitales, similar a otros autores. En los casos de encefalocele el defecto ocurre del día 20 al 24, tiempo en el que se ocluye el neuroporo anterior (O'Rahilly & Muller), en nuestro estudio se presentaron con más frecuencia los occipitales, similar a otros autores (Stanier & Moore).

La distribución de la espina bífida según su localización anatómica fue la lumbar (45%), datos semejantes a lo reportado en la literatura (Hendricks *et al.*).

La teoría de múltiples cierres tiene algunos inconvenientes para explicar la embriogénesis de los DTN y es motivo de debate, pero es la que mejor explica este tipo de defectos (Ahmad *et al.*, 2008). En los casos estudiados, el fallo del cierre 1 fue el más frecuente, datos que concuerdan con lo reportado por (Sanchis Calvo & Martínez-Frias).

La hidrocefalia puede estar presente desde el nacimiento o aparecer más tardíamente (Lubchenco *et al.*). En nuestro estudio el 40% de los casos de MMC se asoció con hidrocefalia al momento de la captura del caso y otro 40% la desarrolló después. La frecuencia con que se asocia hidrocefalia a los casos de MMC reportada en la literatura, es similar a la encontrada por nosotros (80 a 85%) (Rintoul *et al.*, 2002), aunque en la literatura no se menciona el momento del diagnóstico.

Las lesiones lumbares con frecuencia también se acompañan de deformidades musculoesqueléticas en las extremidades inferiores (Hendricks *et al.*) como es el caso de nuestro estudio.

Múltiples publicaciones han relacionado la deficiencia de ácido fólico como factor nutricional, con un mayor riesgo de tener un producto con DTN (Berry *et al.*, 1999; Mulinare *et al.*, 1988). En estudios realizados en roedores donde se ha propuesto la teoría de los cierres múltiples, las alteraciones en los cierres 1 y 2 han sido asociadas a la deficiencia de ácido fólico. En nuestros casos los defectos corresponden con mayor frecuencia al sitio de cierre 1 lo cual sugiere que la deficiencia de ácido fólico también pudiera ser un factor predisponente.

Un caso de encefalocele occipital se asoció a polidactilia, el cual podría corresponder a un Síndrome de Meckel-Gruber, sin embargo no fue posible corroborarlo por no tener evidencias de riñón poliquistico para completar la tríada característica de este síndrome (Morgan *et al.*, 2002).

Las estructuras faciales se desarrollan entre la 4 y la 12ª semana, por la fusión de los procesos nasales, maxilar y palatinos; cuando fallan dichos procesos pueden presentarse fisuras con diferentes grados de severidad, estos defectos pueden estar asociados a factores intrínsecos y extrínsecos. Es importante hacer notar que en este estudio la mayoría de casos presentó la combinación de defectos en labio y paladar.

La presentación de labio hendido con paladar hendido se presentó con mayor frecuencia en el género masculino, (Finnell *et al.*; Copp, 2005) sin embargo, no encontramos referencias respecto a diferencias en la morfogénesis de los procesos faciales con relación al sexo del producto.

En la literatura se reporta mayor frecuencia de hendiduras de paladar primario y secundario y la hendidura del paladar primario más frecuente del lado izquierdo (Blanco-Davila) datos semejantes a nuestros resultados.

Las hendiduras completas del paladar secundario fueron más frecuentes en mujeres, dato que no concuerda con lo reportado por (Blanco-Davila), ellos reportan las hendiduras incompletas como las más frecuentes. Los casos que presentaron hendidura de ambos paladares fue más frecuente en el sexo masculino igual a lo reportado por (Blanco-Davila).

Dos casos se catalogaron como alteraciones múltiples, uno diagnosticado con síndrome de Pierre Robin y otro con alteraciones en la forma y posición de las orejas, cuello corto y tetralogía de Fallot, pudiera tratarse de un caso ya sea de Klippel-Fiel, trisomía 13 o Deleción 4p, sin embargo, al momento del estudio el diagnóstico no se pudo precisar por no contar con estudios citogenéticos o moleculares.

Los productos con defectos congénitos presentaron retraso del crecimiento intrauterino como ha sido reportado por otros autores (Melve & Skjaerven, 2002). El desarrollo postnatal de estos niños también puede verse afectado como lo indica la desnutrición que presentaban los lactantes en relación con el peso y la talla en general.

Es importante conocer las bases de los mecanismos del desarrollo de las anomalías congénitas ya que esto nos permite precisar el momento en que ocurrió la falla y poder estudiar los posibles factores predisponentes para ofrecer un correcto asesoramiento genético y posible prevención.

Es conveniente establecer un sistema de vigilancia epidemiológica de alteraciones congénitas en nuestra entidad para continuar la realización de investigaciones con otras metodologías en productos de aborto y RN vivos y muertos para tener una visión más amplia y llegar a prevenir los factores de riesgo que afectan a nuestra población.

---

**CHÁVEZ-CORRAL, D. V.; LÓPEZ-SERNA, N.; LEVARIO-CARRILLO, M. & SANÍN, L. H.** Neural Tube Defects, Cleft Lip and Palate: A Morphological Study. *Int. J. Morphol.*, 31(4):1301-1308, 2013.

**SUMMARY:** The objective of this study was to perform an external morphological evaluation of newborn (NB) and lactating children (LC) with diagnosis of neural tube defects (NTD) and cleft lip c/s palate (CL/s PH) to determine the type of defect, location, extent, classification and assess the proportion of infants with intrauterine growth retardation (IUGR) and malnourished infants. A descriptive study in 36 children from birth to 12 months of age, 20 with NTD and 16 with LH c / s PH was carried out. The study was conducted in five hospitals in the city of Chihuahua, Mexico. An external morphological assessment and anthropometry of children were performed. The DTN lesions were classified as open and closed, as defects high or low, depending on the model of multiple sites and ICD-10. The LH c / s PH were classified as unilateral or bilateral, complete or incomplete, and as isolated or multiple. IUGR was determined in the RN and malnutrition in infants. A statistic analysis was made with STATA 8.0 for Windows. We studied 20 cases of NTDs, 3 LCs and 17 RN. LH c/s PH were 8 LC and 8 RN. The DTN, 60% were myelomeningocele and corresponded to open lesions. Eighty five percent were located at high level. In the model of multiple closures, the Z1 was 80%. The LH c/s PH were more frequent with complete cleft (50%). The 35% of newborns with NTD had IUGR and 67% of LC had malnutrition. It is important to understand the mechanisms of development of congenital anomalies as this allows to specify the time the fault occurred and to study the underlying diseases to offer genetic counseling for possible prevention.

**KEY WORDS:** Neural tube defects; Cleft lip; Cleft palate; Intrauterine Growth retardation; Malnutrition.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmad, F. U.; Dwarakanath, S.; Sharma, B. S. & Mahapatra, A. K. Multiple neural tube defects: a clinical series of seven cases and their embryological basis. *Pediatr. Neurosurg.*, 44(4):280-7, 2008.
- Antony, A. C. & Hansen, D. K. Hypothesis: folate-responsive neural tube defects and neurocristopathies. *Teratology*, 62(1):42-50, 2000.
- Bender, P. L. Genetics of cleft lip and palate. *J. Pediatr. Nurs.*, 15(4):242-9, 2000.
- Berry, R. J.; Li, Z.; Erickson, J. D.; Li, S.; Moore, C. A.; Wang, H.; Mulinare, J.; Zhao, P.; Wong, L. Y.; Gindler, J.; Hong, S. X. & Correa, A. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N. Engl. J. Med.*, 341(20):1485-90, 1999.
- Blanco-Davila, F. Incidence of cleft lip and palate in the northeast of Mexico: a 10-year study. *J. Craniofac. Surg.*, 14(4):533-7, 2003.
- Blom, H. J. & Smulders, Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 34(1):75-81, 2011.
- Copp, A. J. Neurulation in the cranial region--normal and abnormal. *J. Anat.*, 207(5):623-35, 2005.

- Czeizel, A. E.; Tímár, L. & Sárközi, A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics*, 104(6):e66, 1999.
- Finnell, R. H.; Gould, A. & Spiegelstein, O. Pathobiology and genetics of neural tube defects. *Epilepsia*, 44(Suppl. 3):14-23, 2003.
- Fleming, A. The role of folate in the prevention of neural tube defects: human and animal studies. *Nutr. Rev.*, 59(8 Pt. 2):S13-20; discussion S21-3, 2001.
- Garabedian, B. H. & Fraser, F. C. Upper and lower neural tube defects: an alternate hypothesis. *J. Med. Genet.*, 30(10):849-51, 1993.
- Harville, E. W.; Wilcox, A. J.; Lie, R. T.; Vindenes, H. & Abyholm, F. Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects? *Am. J. Epidemiol.*, 162(5):448-53, 2005.
- Hendricks, K. A.; Simpson, J. S. & Larsen, R. D. Neural tube defects along the Texas-Mexico border, 1993-1995. *Am. J. Epidemiol.*, 149(12):1119-27, 1999.
- Lemire, R. J. Neural tube defects. *JAMA*, 259(4):558-62, 1988.
- Lubchenco, L. O.; Hansman, C. & Boyd, E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*, 37(3):403-8, 1966.
- Martín, A. & Enguádanos, M. Mielomeningocele lumbosacro. *Rev. Pediatr. Aten. Primaria*, 3:403-9, 2001.
- Melve, K. K. & Skjaerven, R. Families with birth defects: is birth weight of nonmalformed siblings affected? *Am. J. Epidemiol.*, 155(10):932-40, 2002.
- Morgan, N. V.; Gissen, P.; Sharif, S. M.; Baumber, L.; Sutherland, J.; Kelly, D. A.; Aminu, K.; Bennett, C. P.; Woods, C. G.; Mueller, R. F.; Trembath, R. C.; Maher, E. R. & Johnson, C. A. A novel locus for Meckel-Gruber syndrome, MKS3, maps to chromosome 8q24. *Hum. Genet.*, 111(4-5):456-61, 2002.
- Mulinare, J.; Cordero, J. F.; Erickson, J. D. & Berry, R. J. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA*, 260(21):3141-5, 1988.
- O'Rahilly, R. & Müller, F. Neurulation in the normal human embryo. *Ciba Found Symp.*, 181:70-89, 1994.
- Ortiz, M.; Flores, G.; Cardiel, M. L. E. & Luna, R. C. Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México. *Rev. Mex. Pediatr.*, 70(3):128-31, 2003.
- Overpeck, M. D.; Hediger, M. L.; Zhang, J.; Trumble, A. C. & Klebanoff, M. A. Birth weight for gestational age of Mexican American infants born in the United States. *Obstet. Gynecol.*, 93(6):943-7, 1999.
- Padmanabhan, R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit. Anom. (Kyoto)*, 46(2):55-67, 2006.
- Rintoul, N. E.; Sutton, L. N.; Hubbard, A. M.; Cohen, B.; Melchionni, J.; Pasquariello, P. S. & Adzick, N. S. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics*, 109(3):409-13, 2002.
- Sanchís Calvo, A. & Martínez-Frías, M. L. Comparison of the epidemiological characteristics of neural tube defects classified according to failure of the different points of closure. *An. Esp. Pediatr.*, 57(5):457-65, 2002.
- Sandberg, D. J.; Magee, W. P. Jr. & Denk, M. J. Neonatal cleft lip and cleft palate repair. *AORN J*, 75(3):490-8; quiz 501-4, 506-8, 2002.
- Seller, M. J. Neural tube defects and sex ratios. *Am. J. Med. Genet.*, 26(3):699-707, 1987.
- Shaw, G. M.; Lammer, E. J.; Wasserman, C. R.; O'Malley, C. D. & Tolarova, M. M. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet*, 346(8972):393-6, 1995.
- Stanier, P. & Moore, G. E. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum. Mol. Genet.*, 13(Spec. No. 1):R73-81, 2004.
- Van Allen, M. I.; Kalousek, D. K.; Chernoff, G. F.; Juriloff, D.; Harris, M.; McGillivray, B. C.; Yong, S. L.; Langlois, S.; MacLeod, P. M.; Chitayat, D.; Friedman, J. M.; Wilson, R. D.; McFadden, D.; Pantzar, J.; Ritchie, S. & Hall, J. G. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am. J. Med. Genet.*, 47(5):723-43, 1993.
- van der Put, N. M.; van Straaten, H. W.; Trijbels, F. J. & Blom, H. J. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 226(4):243-70, 2001.

Dirección para Correspondencia:  
Luz Helena Sanín  
Facultad de Enfermería y Nutriología  
Circuito Universitario Campus II  
Universidad Autónoma de Chihuahua  
Chihuahua  
MEXICO

Email: saninluz@yahoo.ca

Recibido: 23-04-2012  
Aceptado: 12-08-2013