

# Factores de riesgo asociados a los defectos de cierre del tubo neural: Exposición durante el primer trimestre de la gestación

OSVALDO MUTCHINICK\*  
ERNESTO OROZCO  
RUBÉN LISKER  
VICTORIA BABINSKY  
CRUZ NÚÑEZ

*Los defectos de cierre del tubo neural (DCTN), constituyen un grupo de afecciones de etiología multifactorial. Las dificultades de correlación causal en estas afecciones, la heterogeneidad etiológica observada en diversas investigaciones y la elevada incidencia que presentan en la población mexicana, motivaron el presente estudio, con el propósito de investigar posibles factores de riesgo asociados a los DCTN. Con tal objeto se analizó la exposición materna a diversos factores ambientales durante el primer trimestre de la gestación tales como: enfermedades agudas y crónicas, inmunizaciones, factores físicos, sustancias químicas, tabaquismo, alcoholismo y exposición ocupacional materna y paterna. La muestra analizada estuvo integrada por 360 casos de anencefalia, 249 de espina bífida y 44 de encefalocele detectados en un total de 230 635 recién nacidos vivos y 4 020 nacidos muertos. De los factores considerados, sólo "gripe" en anencefalia y espina bífida, analgésicos y antieméticos en anencefalia, hipertermia materna en anencefalia y ocupación paterna mostraron diferencias significativas cuando se compararon con los controles.*

**CLAVES:** Defecto de cierre de tubo neural, Factores de riesgo

## SUMMARY

*The neural tube defects (NTD) are a group of malformations of multifactorial etiology. Their high incidence in Mexico and the etiologic heterogeneity observed in several studies, prompted the present investigation with the main objective of looking for risk factors associated to NTD. We analyzed maternal exposure during the first trimester of pregnancy to different environmental factors, such as acute or chronic illnesses, immunizations, smoking, alcoholism, maternal or paternal occupation and exposure to chemicals. The sample include 360 patients with anencephaly, 249 with spina bifida and 44 with encephalocele, ascertained from a total of 230 635 live births and 4 020 stillborns, studied in the Mexican program of Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externa. Of the risk factors considered, significant differences with the control group were found for anencephaly in relation to maternal viral upper respiratory infection, hypertermia, ingestion of analgesics, antiemetics and paternal occupation. In the case of spina bifida, significant differences were found only for viral upper respiratory infections.*

**KEY WORDS:** Neural tube defects, Risk factors.

Trabajo de ingreso del doctor Osvaldo Mutchinick a la Academia Nacional de Medicina.

\* Académico numerario.

Todos los autores: Departamento de Genética. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Los defectos de cierre del tubo neural (DCTN), anencefalia, espina bífida y encefalocele, al igual que la mayoría de las malformaciones congénitas, constituyen un grupo de afecciones de etiología multifactorial, producto de la interacción de factores genéticos y ambientales. Los primeros se hallan constituidos por un sistema poligénico, fundamentado por análisis de riesgos de recurrencia,<sup>1</sup> cálculos de heredabilidad,<sup>2</sup> frecuencia de consanguinidad y variaciones raciales,<sup>3</sup> y los factores ambientales, por infecciones virales,<sup>4,6</sup> agentes físicos como la hipertermia,<sup>7-8</sup> deficiencia o alteraciones del metabolismo del ácido fólico,<sup>9</sup> y exposición a diversas sustancias químicas<sup>10-13</sup>

La variedad de los factores mencionados, más ciertas observaciones epidemiológicas, como las variaciones geográficas, tendencia en el tiempo de la prevalencia en ciertas poblaciones, factores maternos y socioeconómicos,<sup>3,14</sup> muestran la marcada heterogeneidad etiológica de los DCTN, y la vigencia del estudio de diversos aspectos relacionados a estas malformaciones.<sup>15</sup>

Lo mencionado previamente, aunado a la alta incidencia de estos defectos en la población mexicana (35.1 por 10 000 o sea aproximadamente 1 de cada 300 gestaciones que concluye en un producto nacido vivo o muerto)<sup>16</sup> motivaron el presente estudio, con el propósito de investigar si la exposición a determinados agentes ambientales durante el primer trimestre de la gestación representa factores de riesgo asociados a los DCTN.

## Material y métodos

El presente estudio se realizó en una muestra de 653 casos de DCTN como única malformación, de los cuales 360 correspondieron a anencefalia, 249 a espina bífida y 44 a encefalocele, detectados en un total de 230 635 recién nacidos vivos (RNV) y 4 020 recién nacidos muertos (RNM), examinados de enero de 1978 a diciembre de 1984. La detección se realizó en diversos establecimientos hospitalarios del país, a través del programa mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE).<sup>16</sup>

Del total de casos, 375 fueron RNV y 278 RNM. De los primeros, 101 fueron casos de anencefalia, 235 de espina bífida y 39 de encefalocele; y de los RNM, 259 correspondieron a anencefalia, 14 a espina bífida y 5 a encefalocele. El grupo control estuvo integrado por 375 RNV pareados por sexo, momento y lugar del nacimiento con los RNV malformados. En el RYVEMCE no se toman controles para los RNM malformados,

utilizándose los controles arriba mencionados, que nacieron en los mismos hospitales y durante el mismo período.

Con el propósito de investigar posibles factores de riesgo asociados a los DCTN, se analizó la información sobre antecedentes de exposición durante el primer trimestre del embarazo a: 1) enfermedades agudas (EA); 2) enfermedades crónicas (EC); 3) inmunizaciones (I); 4) sustancias químicas (SQ); 5) factores físicos (FF); 6) hipertermia (H); 7) tabaquismo y alcoholismo materno; 8) ocupación materna y paterna. De las SQ, se excluyeron la exposición a hormonas prescritas por metrorragia y polivitamínicos o hierro, las que se analizaron por separado.

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de chi cuadrada y exacta de Fisher, y se estimaron los riesgos relativos para algunos agentes que se consideraron posibles factores de riesgo.

## Resultados

Los resultados que a continuación se presentan corresponden a los datos en conjunto de RNV y RNM, ya que el análisis previo de exposición a los diferentes factores no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

En el cuadro I, se muestran las frecuencias globales de exposición, las cuales fueron significativamente mayores para los tres DCTN, siendo las mismas aproximadamente del doble en los malformados que en los controles. Del grupo de factores estudiados, sólo EA, SQ, H y ocupación paterna mostraron diferencias significativas para ciertas comparaciones.

En el cuadro II, se presentan los datos correspondientes a EA y SQ. Se puede observar que con la excepción de encefalocele para SQ, la frecuencia de exposiciones en los casos de los diversos DCTN, difirió significativamente cuando se compararon con los controles.

De las cinco EA más frecuentemente comunicadas por las madres de los malformados ("gripe", faringoamigdalitis, gastroenteritis, infecciones de vías urinarias y vulvovaginitis) sólo esta última y "gripe" mostraron diferencias significativas. Como la vulvovaginitis constituye una afección local, causada por gérmenes diversos y de difícil interpretación, se decidió analizar más en detalle la exposición a "gripe", que representa una patología más homogénea en relación al agente causal. (Cuadro III). Como puede observarse en dicho cuadro, la frecuencia de gripe materna en anencefalia y espina

**Cuadro I**

| <b>Antecedentes de exposición en el primer trimestre del embarazo en los diferentes defectos del cierre del tubo neural</b> |                    |          |                  |          |          |
|---|--------------------|----------|------------------|----------|----------|
| <b>Malformación</b>   | <b>Malformados</b> |          | <b>Controles</b> |          | <b>P</b> |
|   | <b>N</b>           | <b>%</b> | <b>N</b>         | <b>%</b> |          |
| Anencefalia   | 130                | 36.1     | 71               | 18.9     | <.00001  |
| Espina bífida   | 81                 | 32.5     | 46               | 19.6     | <.005    |
| Encefalocele  | 17                 | 38.6     | 5                | 12.8     | <.01     |

**Cuadro II**

| <b>Frecuencias de exposición durante el primer trimestre del embarazo a los factores que mostraron diferencias significativas</b> |                            |          |          |                             |          |          |
|---|----------------------------|----------|----------|-----------------------------|----------|----------|
| <b>Malformación</b>   | <b>Enfermedades agudas</b> |          |          | <b>Substancias químicas</b> |          |          |
|   | <b>N</b>                   | <b>%</b> | <b>P</b> | <b>N</b>                    | <b>%</b> | <b>P</b> |
| Anencefalia   | 82                         | 22.8     | <.0001   | 80                          | 22.2     | <.00001  |
| Controles   | 40                         | 10.6     |          | 38                          | 10.1     |          |
| Espina bífida   | 51                         | 20.5     | <.005    | 47                          | 18.9     | <.025    |
| Controles   | 23                         | 9.8      |          | 25                          | 10.6     |          |
| Encefalocele  | 13                         | 29.5     | <.05     | 8                           | 18.2     | >.05     |
| Controles   | 3                          | 7.7      |          | 3                           | 7.7      |          |

**Cuadro III**

| <b>Frecuencia de exposición a gripe en malformados y controles durante el primer trimestre del embarazo</b> |                    |          |                  |          |          |  |
|---|--------------------|----------|------------------|----------|----------|--|
| <b>Malformación</b>   | <b>Malformados</b> |          | <b>Controles</b> |          | <b>P</b> |  |
|   | <b>N</b>           | <b>%</b> | <b>N</b>         | <b>%</b> |          |  |
| Anencefalia   | 48                 | 13.3     | 23               | 6.1      | <.001    |  |
| Espina bífida   | 27                 | 10.8     | 12               | 5.1      | <.025    |  |
| Encefalocele  | 7                  | 15.9     | 2                | 5.1      | >.05     |  |

bífida fue más del doble que en los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, mostrando el encefalocele, aun sin diferir significativamente, una tendencia similar.

En relación a SQ, sólo las exposiciones a analgésicos, antieméticos y DDT mostraron diferencias significativas, en particular para anencefalia (Cuadro IV), aunque para los dos primeros tipos de exposición en los casos de espina bífida se encontró una tendencia similar. Los otros grupos de SQ analizadas, que no mostraron diferencias significativas fueron: antibióticos, antigripales, anticonceptivos, antidiarréicos y antiparasitarios. Tampoco se observaron diferencias en la exposición a polivitamínicos o hierro.

El antecedente de hipertermia materna se analizó como H en general, H viral, H bacteriana e H de causa no especificada. Consideradas por separado estas categorías, sólo para H viral se observó diferencia significativa ( $<0.02$ ), aunque las otras categorías mostraron una tendencia similar. Comparando en conjunto todos los tipos de hipertermia, en anencefalia las diferencias también fueron estadísticamente significativas ( $p<0.01$ ). Una tendencia en el mismo sentido se observó en espina bífida (Cuadro V).

Respecto al antecedente de tabaquismo y alcoholis-

mo materno, no se observaron diferencias tanto en la frecuencia de madres que tenían dichos hábitos como en la intensidad de los mismos. En general refirieron tanto las madres de los malformados como de los controles, exposiciones ocasionales.

En relación a exposición ocupacional materna, no se encontraron diferencias, siendo las labores domésticas las más frecuentes (85%). Por el contrario, ciertos tipos de ocupaciones paternas mostraron diferencias significativas exclusivamente en el caso de anencefalia. La ocupación de albañil fue significativamente más frecuente entre los padres de los anencéfalos ( $p<0.05$ ) y las de empleado y plomero significativamente menores que en los controles ( $p<0.001$ ).

En el cuadro VI se presentan los valores e intervalos de confianza de 95 por ciento de los riesgos relativos, de aquellos factores que mostraron diferencias significativas entre los casos de DCTN y sus controles. No se consideraron grupos de factores como EA o SQ, sino factores específicos. Todos los que aparecen en el cuadro, presentaron riesgos relativos mayores a 2, correspondiendo los valores más altos a hipertermia en general e hipertermia viral, con riesgos relativos de 3.9 y 5.3 respectivamente.

**Cuadro IV**

**Exposición durante el primer trimestre del embarazo a sustancias químicas que mostraron diferencias significativas**

| Malformación  | Analgésicos |     |       | Antieméticos |     |      | DDT |     |       |
|---------------|-------------|-----|-------|--------------|-----|------|-----|-----|-------|
|               | N           | %   | P     | N            | %   | P    | N   | %   | P     |
| Anencefalia   | 26          | 7.2 | <.025 | 20           | 5.5 | <.05 | 8   | 2.2 | <.005 |
| Controles     | 12          | 3.2 |       | 9            | 2.4 |      | 0   | 0.0 |       |
| Espina bífida | 10          | 4.0 | >.05  | 15           | 6.0 | >.05 | 1   | 0.4 | -     |
| Controles     | 7           | 3.0 |       | 7            | 3.0 |      | 0   | 0.0 |       |
| Encefalocele  | 2           | 4.5 | -     | 1            | 2.3 | -    | 0   | 0.0 | -     |
| Controles     | 1           | 2.6 | -     | 1            | 2.6 | -    | 0   | 0.0 | -     |

Cuadro V

## Frecuencia de hipertemia en malformados y controles

| Malformación  | Causas de hipertermia |            |     |     |            |            |     |     |                 |            |     |     |            |            |     |     |
|---------------|-----------------------|------------|-----|-----|------------|------------|-----|-----|-----------------|------------|-----|-----|------------|------------|-----|-----|
|               | Viral                 |            |     |     | Bacteriana |            |     |     | No especificada |            |     |     | Total      |            |     |     |
|               | Malf.<br>N            | Cont.<br>N | %   | %   | Malf.<br>N | Cont.<br>N | %   | %   | Malf.<br>N      | Cont.<br>N | %   | %   | Malf.<br>N | Cont.<br>N | %   | %   |
| Anencefalia   | 10                    | 2          | 2.8 | 0.5 | 3          | 1          | 0.8 | 0.2 | 5               | 2          | 1.4 | 0.5 | 18         | 5          | 5.0 | 1.3 |
| Espina bífida | 3                     | 0          | 1.2 | 0.0 | 2          | 1          | 0.8 | 0.4 | 1               | 1          | 0.4 | 0.4 | 6          | 2          | 2.4 | 1.2 |
| Encefalocele  | 0                     | 0          | 0.0 | 0.0 | 0          | 0          | 0.0 | 0.0 | 1               | 0          | 2.3 | 0.0 | 1          | 0          | 2.3 | 0.0 |

Cuadro VI

## Riesgos relativos de algunos factores específicos que mostraron diferencias significativas

| DCTN          | Factor             | RR* | Intervalo de confianza** |
|---------------|--------------------|-----|--------------------------|
| Anencefalia   | "Gripe"            | 2.4 | 1.4 - 3.9                |
|               | Hipertermia global | 3.9 | 1.5 - 9.9                |
|               | Hipertermia viral  | 5.3 | 1.4 - 20.9               |
|               | Analgésicos        | 2.4 | 1.2 - 4.6                |
|               | Antieméticos       | 2.4 | 1.1 - 5.2                |
| Espina bífida | "Gripe"            | 2.2 | 1.1 - 4.4                |

\* RR: riesgo relativo aproximado (*odds ratio*).

\*\* : 95 %.

## Discusión

Los resultados obtenidos muestran que, considerada en forma global, la frecuencia de los antecedentes de exposición materna durante el primer trimestre de la gestación, fue significativamente mayor en las madres de los recién nacidos con anencefalia, espina bífida y encefalocele que en las madres de los respectivos grupos control. Sin embargo, analizados los diversos grupos de

factores por separado, las diferencias mencionadas persisten exclusivamente para las EA y SQ. Más aún, de las EA, sólo en las infecciones de tipo viral como la "gripe" y de las SQ, en las exposiciones a analgésicos y antieméticos.

Estas asociaciones no se manifiestan con un patrón uniforme en todos los DCTN. Así, en anencefalia se observó una asociación positiva con antecedentes de "gripe" e hipertermia materna y exposición a analgési-

cos, antieméticos y DDT, mientras que en espina bífida, sólo con "gripe", y si bien para encefalocele se observó una tendencia similar, ninguno de los factores mencionados alcanzó diferencias significativas, probablemente debido al menor número de casos con esta malformación.

La asociación de infecciones virales maternas en las primeras semanas del embarazo y los diversos DCTN, particularmente "gripe" e influenza, ha sido comunicada en estudios epidemiológicos de diversa índole.<sup>5,6,10</sup> Sin embargo, algunos autores<sup>4,5</sup> objetan una posible relación causal entre estas afecciones y los defectos del cierre del tubo neural, por un lado debido a la inconsistencia de los hallazgos en otros estudios y la muy baja posibilidad de infección fetal, y por otro, a que la relación causal podría estar contaminada por factores asociados como la hipertermia materna propia de estas infecciones, y al uso de una gran variedad de medicamentos comúnmente administrados en enfermedades de este tipo.

Sin duda, después del accidente debido a la comercialización de la talidomida, de los teratógenos ambientales, las sustancias químicas en general y los medicamentos en particular han sido los más extensamente estudiados.<sup>17-18</sup> Exceptuando un reducido número de asociaciones positivas confirmadas, la mayoría de los fármacos existentes permanecen en el escenario de la controversia, mientras que algunos han sido prácticamente descartados como posibles teratógenos.<sup>19</sup> Los que mostraron una relación causal en el presente estudio, analgésicos y antieméticos, han sido ubicados más frecuentemente en la última de las categorías enunciada. Esto, más la variedad de formulaciones encontradas en estos dos tipos de medicamentos y el relativo reducido número de exposiciones (Cuadro IV), que impidieron la detección de alguna asociación significativa con alguna droga en especial, obliga a una interpretación cautelosa de los hallazgos.

En relación a la correlación entre anencefalia y exposición materna al DDT, una búsqueda cuidadosa en nuestro banco de datos, permitió observar que de los nueve casos (8 de anencefalia y uno de espina bífida) siete correspondían a un solo hospital, a un determinado período y a un sólo hospital, a un determinado período y a un solo médico encuestador con especial interés en SQ y embarazo. Este hallazgo y la detección de otros casos con antecedentes similares en otras malformaciones no relacionadas a los DCTN, y también en controles plantea un posible sesgo, que requerirá de un análisis específico del período en el cual dicho médico participó.

La relación causal entre anencefalia y espina bífida, e hipertermia materna de cualquier causa, incluyendo el hábito del sauna y otros tipos de baños de temperatura de 39°C o mayores, ha sido comunicada repetidamente en la literatura.<sup>8,20</sup> Estos hallazgos concuerdan con otros de tipo experimental en ratas<sup>21</sup> y hamsters<sup>22</sup> los cuales obtuvieron productos anencéfalos, elevando la temperatura de dichos animales 3-4°C en el período sensible de desarrollo del sistema nervioso central. Otro estudio, demostró que las anomalías del desarrollo en el tejido nervioso derivan del daño a las células en mitosis y cambios en la cromatina nuclear con picnosis y cariorrexis.<sup>23</sup> Es posible que estos efectos inducidos por el aumento de la temperatura corporal, pudiesen afectar la proliferación celular del tejido nervioso y consecuentemente, el correcto cierre del tubo neural.

Los resultados aquí presentados apoyan estas comunicaciones previas, y aunque la asociación más evidente se observó entre hipertermia viral y anencefalia, una tendencia similar se encontró para esta malformación y otros tipos de hipertermia, al igual que para espina bífida (Cuadro V). Más aún, en uno de los trabajos referidos,<sup>20</sup> se describen las causas de hipertermia de las enfermedades febriles, las cuales son muy similares a las observadas en el presente estudio, predominando también en el mismo la "gripe". La posibilidad de interacción entre estos factores, hipertermia e infecciones virales como la señalada, es difícil de descartar<sup>24</sup> por el momento y necesita de futuros estudios, aun cuando los valores de los riesgos relativos obtenidos en esta serie apoyan esta posibilidad (Cuadro VI).

En relación a las diferencias observadas respecto a ciertas ocupaciones paternas, como una mayor frecuencia de albañiles en los casos de anencefalia y menor número de padres que trabajan de empleados y con oficio de plomero, son difíciles de asociar con exposición ocupacional como factor de riesgo. Una explicación alternativa, sería la de una asociación de anencefalia con menor nivel socio-económico, dada por el exceso de albañiles entre los padres de los malformados que entre los padres de los controles. Esto estaría de acuerdo con diversos estudios que han mostrado una mayor incidencia de anencefalia en grupos sociales de menores ingresos.<sup>3,15</sup>

Finalmente, si bien los resultados obtenidos en el presente estudio no pueden ser considerados como evidencias concluyentes de una asociación causal entre ciertos factores de riesgo como los mencionados previamente y los diversos DCTN, la similitud de los hallazgos con los de numerosas publicaciones previas en estudios epidemiológicos semejantes al presente, refuerzan esta

posibilidad. El mejor conocimiento de estos factores de riesgo favorecería la instrumentación de medidas preventivas apropiadas, facilitando simultáneamente una evaluación de dichos riesgos, que permitiese un correcto asesoramiento a la población ya expuesta.

#### Agradecimientos

Este estudio ha sido en parte financiado por CONACYT de 1978 a 1984 y por la Subsecretaría de Regulación Sanitaria y Desarrollo de la Secretaría de Salud durante 1987 y 1988.

#### Referencias

1. Lawrence KM. The genetics and prevention of neural tube defects. En: Emery AH, Rimoin D, ed. Principles and practice of medical genetics. London: Churchill-Livingston, 1983: 237.
2. Carter CO. The inheritance of common congenital malformations. *Prog Med Genet* 1965; 4: 59.
3. Mortimer FA. The puzzling epidemiology of neural tube defects. *Pediatrics* 1980; 65: 636.
4. Dudgeon JA. Infective causes of human malformations. *Br Med Bull* 1976; 32: 77.
5. Hakasolo J, Saxén L. Influenza epidemic and congenital defects. *Lancet* 1971; 2: 1346.
6. Won Choi N, Klapovsky FA, Ateah E, Nelson NA. Some epidemiological aspects of central nervous system malformations in Manitoba. En: Klinberg MA, Abramovici J, Chemke D, ed. Drugs and fetal development. New York: Plenum Press, 1972: 511.
7. Smith DW, Clarren SK, Harvey MAS. Hyperthermia as a possible teratogenic agent. *J Pediatr* 1978; 92: 878.
8. Miller P, Smith DE, Sheppard TH. Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly. *Lancet* 1978; 1: 519.
9. Laurence KM, James N, Miller MH. Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. *Br Med Bull* 1981; 282: 1509.
10. Castilla EE, Orioli I. Epidemiology of neural tube defects in South America. *Am J Med Genet* 1985; 22: 695.
11. Smithells RW. Environmental teratogens of man. *Br Med Bull* 1976; 32: 27.
12. Lindhout D, Schmidt D. In utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1986; 1: 1393.
13. Field B, Kerr Ch. Herbicide use and incidence of neural tube defects. *Lancet* 1979; 1: 1341.
14. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems: Six-year trends in some congenital malformations. Annual Report 1985. Wellington: Ward WR. Government Printer, 1987: 35.
15. Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: Clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 538.
16. Mutchinick O, Lisker R, Babinsky V. Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas. *Salud Pública Mex* 1988; 30: 88.
17. Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *JAMA* 1981; 246: 343.
18. Greenberg G, Inman W H W, Wetherall JAL, Adelstein AM, Haskey R. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *Br Med J* 1977; 2: 853.
19. Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. Etiologic factors

- and their role in prevention. *N Eng J Med* 1983; 308: 491.
20. Shiota K. Neural tube defects and maternal hyperthermia in early pregnancy: Epidemiology in a human embryo population. *Am J Med Genet* 1982; 12: 281.
21. Edwards MJ. Congenital malformations in the rat following induced hyperthermia during gestation. *Teratology* 1968; 1: 173.
22. Kilham J, Ferm VH. Exencephaly in fetal hamsters following exposure to hyperthermia. *Teratology* 1976; 14: 323.
23. Edwards MJ, Mulley R, Ring S, Wanner RA. Mitotic cell death and delay of mitotic activity in guinea-pig embryos following brief maternal hyperthermia. *J Embryol Exp Morph* 1974; 32: 593.
24. Warkany J. Teratogens update: hyperthermia. *Teratology* 1986; 33: 365.

## COMENTARIO OFICIAL

ALESSANDRA CARNEVALE\*

Agradezco a la mesa directiva de la Academia Nacional de Medicina el haberme invitado a comentar el trabajo que el doctor Osvaldo Mutchinick ha presentado en ocasión de su ingreso a este cuerpo colegiado.

El doctor Mutchinick es originario de Buenos Aires. Se formó como pediatra y genetista y obtuvo el doctorado en ciencias en su país y en Inglaterra, pero desde 1977 radica en México, en donde ha contribuido en forma notable al desarrollo de la genética humana.

Uno de sus primeros intereses fue precisamente crear el Programa Mexicano de Registro y Vigilancia de las Malformaciones Congénitas Externas, por todos conocido como RYVEMCE. El RYVEMCE inició su labor el 1º de septiembre de 1977 con algunas maternidades de la ciudad de México, y se fue ampliando a por lo menos 15 estados de la República Mexicana. En 1980, inició su colaboración con la International Clearing house for Birth Defects Monitoring System, e integró junto con otros 22 países, un grupo especialmente dedicado al monitoreo de teratógenos ambientales. En 1986, este Sistema fue aceptado por la OMS como organización no gubernamental, y en 1984 se convirtió en el Centro Nacional de Referencia de Malformaciones Congénitas de la Secretaría de Salud. En los últimos años, gracias a la perseverancia y entusiasmo de su coordinador, está empezando a producir los resultados esperados.

El trabajo que hoy presenta el doctor Mutchinick, es un ejemplo de la utilidad de este registro que a la fecha ha reunido los datos de aproximadamente 350 000 recién nacidos, de acuerdo con una metodología siste-

\* Académico numerario. Instituto Nacional de Pediatría.

matizada, computadorizada y comparable con los registros internacionales.

Es evidente que los defectos de cierre de tubo neural son un problema actual, sobre todo en un país como el nuestro, en el que la incidencia de 3.5 por mil recién nacidos vivos o muertos es de más del doble que en Irlanda del Norte, y más del triple que en los países sudamericanos. Puesto que se trata de trastornos de etiología multifactorial, producto de la interacción de factores genéticos y ambientales, es de especial interés investigar si la exposición a determinados agentes ambientales durante el primer trimestre de la gestación se asocia o no con estos defectos.

Los resultados de la muestra analizada indica que en forma global, la frecuencia de exposición materna a diversos factores potencialmente teratógenos fue significativamente mayor en las madres de los recién nacidos con estos defectos que en el grupo control.

En forma individual, la gripe, los analgésicos, los antieméticos y quizás el DDT, la hipertermia viral y la

ocupación de albañil del padre, fueron los factores que se asociaron con una frecuencia significativamente mayor, sobre todo de anencefalia.

Es difícil, con estos datos, establecer una relación de causa a efecto. Sin embargo, en un grupo de malformaciones multifactoriales, como son los defectos de cierre del tubo neural, el identificar factores de riesgo en una población, permite por una parte proponer medidas preventivas, y por otra, seleccionar los embarazos de alto riesgo con el objeto de canalizarlos a los centros de segundo o tercer nivel para su control y para efectuar estudios especializados, como ultrasonido o la medición de niveles de alfa-fetoproteína, en la sangre materna o el líquido amniótico.

Este trabajo, al igual que otros, obtenidos a través de análisis de los datos del RYVEMCE, seguirán aportando conocimientos de gran utilidad en el campo de la epidemiología y la etiología de las malformaciones congénitas.

