

Defectos del tubo neural en el Hospital Pedro García Clara, Estado Zulia, Venezuela.

Lennie Pineda de Del Villar^{*}, *Gisela Navarro de Serrano*^{**}
Alonso Del Villar^{***}.

^{*} Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 15066, Maracaibo, Venezuela, ^{**} Unidad de Ecología Humana, Instituto para el Control y la Conservación de la Cuenca del Lago de Maracaibo (ICLAM), Maracaibo, Venezuela,

^{***} Departamento de Estadística, Facultad de Agronomía, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: malformaciones congénitas, tubo neural.

Resumen. Se presentan los resultados de un análisis epidemiológico de los nacimientos con defectos del tubo neural (DTN) ocurridos en el Hospital Pedro García Clara de Ciudad Ojeda en el Estado Zulia, durante los años 1982 a 1988. Las variables estudiadas fueron el sexo, condición al nacimiento y tipo de DTN y en las madres, la edad y dirección al momento del parto, número de gesta y permanencia en la zona. La población control fueron niños no malformados nacidos inmediatamente después del afectado y de su mismo sexo. Para ese período, los DTN ocuparon el primer lugar como causa de morbilidad por malformaciones congénitas con una tasa promedio de 2,28 por mil nacimientos totales. Esta tasa es una de las más altas reportadas en el país. La mayor tasa 5,5 por mil, fue observada en 1986. La frecuencia de estos defectos fué mayor en nacidos muertos y en el sexo femenino. Existe una distribución geográfica heterogénea de los DTN en la zona, con una mayor concentración hacia Bachaquero y Mene Grande. La permanencia promedio de las madres de los niños con DTN en el área fue mayor que la de las madres de los controles. La edad materna y el número de gesta no mostró diferencias con respecto a los controles. Con este trabajo, se sugiere que en la zona deben existir algunos condicionantes ambientales que pueden explicar tales hallazgos y que para su identificación se requiere de estudios más acuciosos.

Recibido: 20-10-92. Aceptado: 03-05-93.

INTRODUCCION

La expresión defectos del tubo neural se refiere a aquellos defectos congénitos del sistema nervioso central (SNC) que son acompañados de exposición de tejido nervioso. Lógicamente, se asocian a anomalías de las estructuras óseas que los contienen, y es por ello, que en algunos casos, términos que se refieren en sentido estricto a ellas, se utilizan para denotar anomalías de ese sistema (8).

Los estudios epidemiológicos realizados tanto a nivel poblacional como de familias, han permitido caracterizar el comportamiento peculiar espacial y temporal de este tipo de defectos y la identificación de algunas características de los grupos de población de mayor riesgo. Este comportamiento solo es explicable mediante la compleja interacción de factores genéticos y ambientales en la determinación de los DTN (9, 14, 15, 16, 17).

La gran variabilidad observada en la incidencia de DTN entre poblaciones y la dificultad para identificar agentes etiológicos determina la necesidad de continuar con estudios epidemiológicos que permitan esclarecer esta situación.

Los objetivos de este trabajo fueron los siguientes: valorar la importancia de los DTN en la morbilidad por malformaciones congénitas en los nacimientos ocurridos en el Hospital Pedro García Clara del Estado Zulia, durante los años 1982 al 1988, y describir algunas características epidemiológicas tales como, comportamiento temporal, distribución zonal y otras inherentes a los recién nacidos y sus madres en los

casos que nacieron entre 1982 y 1987.

MATERIAL Y METODOS

El Hospital Pedro García Clara, ubicado en Ciudad Ojeda capital del municipio Lagunillas, es el principal centro de atención hospitalaria de los municipios Lagunillas y Valmore Rodríguez de la costa oriental del Estado Zulia (Fig. 1). Estos comprenden una región con grandes extensiones de tierra poco pobladas y núcleos importantes donde se concentra la mayoría de la población: Ciudad Ojeda, Lagunillas y Bachaquero. En el hospital ocurren las dos terceras partes de los nacimientos de ambos municipios. Para valorar la importancia de los DTN en la morbilidad por malformaciones congénitas, se tomaron todos los diagnósticos de egreso por este motivo, registrados en el Hospital Pedro García Clara. Tomando exclusivamente a los que nacieron en el hospital se calcularon las tasas por malformaciones congénitas por cada mil nacimientos durante el periodo señalado. La codificación empleada para identificar cada malformación fué la establecida en el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades, publicado por la Organización Mundial de la Salud, año 1975 (10).

Dentro de los defectos del tubo neural (DTN) fueron incluidos, la anencefalia, la craneorraquisquis, la espina bífida con o sin mención de hidrocefalia y el encefalocele. En este trabajo, los dos primeros defectos fueron considerados dentro de la clase anencefalia (AN) con el código 740, dentro de la clase espina bífida

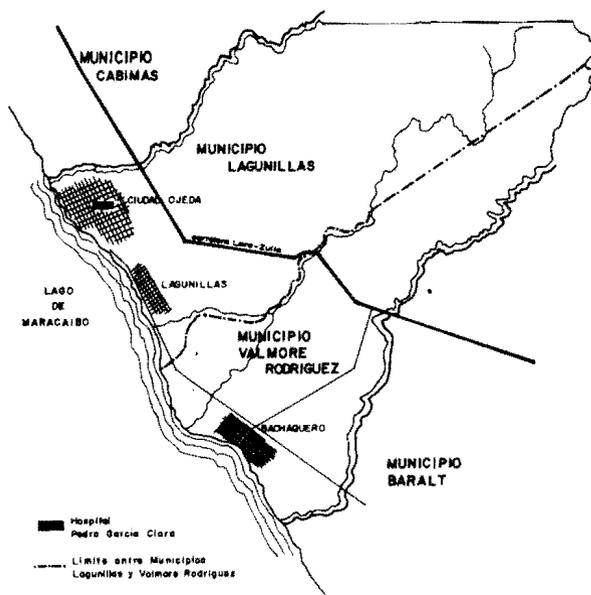


Fig. 1. Mapa actual de los Municipios Lagunillas y Valmore Rodriguez. Costa Oriental del Lago de Maracaibo. Estado Zulia

(EB), se incluyen los dos tipos señalados, con el código 741, y la tercera clase para el encefalocele (EN) cuyo código es el 742.0.

Se revisaron todas las historias de los nacimientos que durante los años 82 al 87 presentaron algún DTN. Las características consideradas para este estudio fueron: la condición al nacimiento, el sexo, la edad materna, número de gestas, y la dirección materna al momento del parto. Como población control se utilizaron niños sin malformaciones congénitas que nacieron después del malformado y que fueron de su mismo sexo. Esto se realizó revisando las listas diarias de nacimientos y tomando al azar, por cada malformado, dos recién nacidos con la intención de asegurar, para las comparaciones correspondientes, al menos,

un control por malformado. Se intentó localizar a las familias de los malformados y controles con el fin de completar la información recogida en las historias y de obtener, a través del interrogatorio a las madres, su tiempo de permanencia en la zona. Para valorar si existía distribución geográfica diferencial de los casos con DTN, pudo obtenerse, solamente, el total de nacimientos vivos de ambos municipios durante el periodo indicado, distribuidos por lugar de residencia de la madre. Esta información se obtuvo en la sección de Estadística Vital de la Dirección Regional de Salud en Maracaibo, Estado Zulia.

La significación estadística de las comparaciones fue valorada mediante el estadístico Z, el chi cuadrado y la t de Student.

RESULTADOS

Entre los años 1982 y 1988, en el Hospital Pedro García Clara, 117 de los 352 diagnósticos de egreso por malformaciones congénitas, nacieron en el hospital; así mismo, 44 de los 52 que presentaron DTN. Para el total de 19.332 nacimientos de ese periodo, la incidencia de malformaciones congénitas fué de 6,05 por mil. Las tres primeras categorías malformativas y que representaron el 54,7% del total, se muestran en la Tabla I expresadas por cada mil nacimientos y por orden de importancia: en primer lugar, defectos del tubo neural (740, 741, 742.0) con 2,28, seguidos de anomalías congénitas de órganos genitales (752) con 0,57 y fisura del paladar y labio leporino (749) con 0,47. En el total de malformados, estas representan,

respectivamente, el 37,6%, el 9,4% y el 7,7%.

La Tabla II presenta los casos con DTN discriminados por tipo y en donde se aprecia que la anencefalia es la malformación más frecuente en el periodo (65,90%), seguida de espina bífida (29,55%) y encefalocele (4,55%).

En la Tabla III se aprecia que la incidencia de DTN es relativamente homogénea en el periodo considerado a excepción del año 1986, donde es verdaderamente alta, 5,5 casos por mil nacidos y una relación de uno por cada 182 nacimientos. Esta incidencia disminuyó progresivamente y en el año 88 fue de un caso por cada 2533 nacimientos. La variación temporal de la incidencia de estos defectos es altamente significativa. ($\chi^2_{[6]} = 19,96$; $p < 0,01$).

De acuerdo a los diagnósticos de egreso, durante el periodo de

TABLA I
PRIMERAS CATEGORIAS DE MALFORMACIONES
CONGENITAS EN EL HOSPITAL PEDRO GARCIA CLARA.
CIUDAD OJEDA. ESTADO ZULIA: 1982-1988

Código CIE*	Categoría de Malformaciones	N	Tasa por 1000
740 741 742.0	Defectos del tubo neural	44	2,28
752	Anomalías congénitas de órganos genitales	11	0,57
749	Fisura del paladar y labio leporino	9	0,47

* CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

TABLA II
DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (DTN) EN EL HOSPITAL PEDRO
GARCIA CLARA DISTRIBUIDOS SEGUN TIPO. CIUDAD OJEDA.
ESTADO ZULIA: 1982-1988

Código	Tipo DTN	N	%	Tasa por 1000
740	Anencefalia	29	65,90	1,50
741	Espina bifida	13	29,55	0,67
742.0	Encefalocele	2	4,55	0,10

TABLA III
CASOS CON DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (DTN) POR CADA 1000 NA-
CIMIENTOS (NAC) Y POR AÑO EN EL HOSPITAL PEDRO GARCIA CLARA.
CIUDAD OJEDA. ESTADO ZULIA: 1982-1988.

AÑO	DTN	NAC	Tasa por 1000	DTN/NAC
1982	5	2526	1,98	1/505
1983	4	3016	1,33	1/754
1984	6	3027	1,98	1/505
1985	7	2842	2,46	1/406
1986	17	3090	5,50	1/182
1987	4	2248	1,78	1/562
1988	1	2583	0,39	1/2583
TOTAL	44	19332	2,28	1/439

1982 a 1988, se reportaron en la zona 52 nacimientos con DTN. La distribución de estos casos tomando en cuenta la totalidad de nacimientos vivos en los dos municipios y la residencia materna se presenta en la Tabla IV. Lógicamente, dada la ubicación del hospital, el mayor número, tanto de malformados como de nativos, se concentró entre Ojeda y Lagunillas. Sin embargo, los casos con DTN cuyas madres se residenciaban en Bachaquero y Mene Gran-

de están muy por encima del observado para nativos. Esta distribución de los casos, según lugar de residencia materna, es altamente significativa ($\chi^2_{[3]} = 77,52$; $p < 0,01$).

En la Tabla V se presentan tasas al nacimiento de DTN en algunos hospitales venezolanos, obtenidas durante el período que abarca este estudio. Dos de ellos, el Alfredo Van Grieken (AVG), en Coro, Estado Falcón y el Ruiz y Páez (RyP), de Ciudad Bolívar, en el Estado del mismo

TABLA IV
 DISTRIBUCION DE LOS CASOS CON DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (DTN) Y TOTAL DE NACIDOS VIVOS DE LOS MUNICIPIOS LAGUNILLAS Y VALMORE RODRIGUEZ SEGUN LUGAR DE RESIDENCIA MATERNA. AÑOS: 1982-1988.

Residencia materna	DTN		Nacidos Vivos	
	N	%	N	%
CABIMAS:				
Cabimas	3	5,8	3931	13,8
LAGUNILLAS:				
Ojeda-Lagunillas	33	63,5	21453	75,1
VALMORE RODRIGUEZ:				
Bachaquero	11	21,1	3008	10,5
BARALT:				
Mene Grande	5	9,6	174	0,6
	52	100,0	28566	100,0

* $\chi^2_{[3]} = 78,31; p < 0,01$

TABLA V
 TASA AL NACIMIENTO DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN LOS HOSPITALES PEDRO GARCIA CLARA (PGC), ALFREDO VAN GRIEKEN (AVG), RUIZ Y PAEZ (RyP), MATERNIDAD CASTILLO PLAZA (MCP) Y EL ECLAMC*

Hospital	Periodo	DTN/NAC	Tasa por 1000
PGC	82-88	44/19332	2,38
AVG	82-87	63/30610	2,10
MCP	82-87	38/52369	0,73
RyP	82-88	60/39903	1,50
ECLAMC	82-88	1830/1251621	1,46

* Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas.

PGC vs AVG: Z = 0,47; NS
 PGC vs MCP: Z = 5,71; P < 0,05
 PGC vs RyP: Z = 2,16; p < 0,05
 PGC vs ECLAMC: Z = 4,64; p < 0,05

nombre, siguiendo la metodología establecida en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAM) (6), que es un estudio epidemiológico y retrospectivo inmediato al nacimiento del malformado, la Maternidad Castillo Plaza (MCP) de Maracaibo, Estado Zulia, utilizando la misma metodología que este reporte (2) y en el Hospital Pedro García Clara (PGC). Como valor de referencia para las tasas al nacimiento de DTN, se presentan las del ECLAMC, el cual para los años 82 al 88, aglutinó 70 hospitales latinoamericanos y 1.253.451 nacimientos (6). A excepción del AVG, el PGC presenta una tasa significativamente mayor que RyP, MCP y ECLAMC para una prueba de Z de una sola cola.

Entre los años 82 y 87, nacieron 43 niños con DTN. Según la condición al nacimiento, la incidencia de DTN en los nacidos vivos fue de 1,54 por mil y en nacidos muertos, 36,81 por mil. En cuanto al sexo, el 76,74% fue de sexo femenino

y este predominio, prácticamente se observó todos los años. Para las características maternas estudiadas, el número de observaciones fue variable en vista de la dificultad para la localización familiar y por ende, la imposibilidad de completar la información de las historias. Esta tarea se facilitó para las familias de los malformados, que por el hecho de tenerlos, eran conocidas en la comunidad; además, fue de gran valor, la ayuda prestada por el Servicio Social del hospital que sabía de la ubicación de la mayoría de ellas. Finalmente, se logró entrevistar a 34 familias con DTN y a 17 con controles. La edad materna, (Tabla VI) y el número de gesta (Tabla VII) no mostraron diferencias significativas entre las madres de los malformados y la de los controles. La Tabla VIII presenta el tiempo de permanencia promedio de las madres de los malformados con DTN y el de las madres de los controles en los municipios bajo estudio. Este fue significativa-

TABLA VI
DISTRIBUCION DE CASOS CON O SIN DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (DTN) SEGUN EDAD MATERNA. HOSPITAL PEDRO GARCIA CLARA. CIUDAD OJEDA: 1982-1987.

Edad Materna (Años)	DTN		Sin DTN		Total
	N	%	N	%	
< 21	8	20,0	11	21,2	19
21-29	23	57,5	29	55,8	52
29	9	22,5	12	23,0	21
Total	40		52		92

TABLA VII
 DISTRIBUCION DE CASOS CON O SIN DEFECTOS DEL TUBO NEURAL
 (DTN) SEGUN NUMERO DE GESTAS. HOSPITAL PEDRO GARCIA CLARA.
 CIUDAD OJEDA: 1982-1987.

Gesta	DTN		Sin DTN		Total
	N	%	N	%	
I	13	30,2	22	40,0	35
II-IV	18	41,9	22	40,0	40
V y+	12	27,9	11	20,0	23
Total	43		55		98

TABLA VIII
 TIEMPO DE PERMANENCIA EN LOS MUNICIPIOS LAGUNILLAS
 Y VALMORE RODRIGUEZ DE LAS MADRES DE LOS NIÑOS CON
 O SIN DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (DTN).

Tipo de Madre	N	Promedio (Años)	Error Estandar
DTN	34	14,85	2,008
Sin DTN	17	10,59	2,288

* $t_{49} = 2,06$; $p < 0,05$

mente mayor para las madres de los casos de DTN ($t_{49} = 2,06$, $p < 0,05$).

DISCUSION

La incidencia de los DTN en recién nacidos varía grandemente de acuerdo con la región geográfica (14, 16, 17). La mayoría de las poblaciones estudiadas presentan una incidencia de alrededor del 1 por mil nacimientos. Hasta ahora, las menores frecuencias han sido reporta-

das para Japón y Australia y las mayores para las Islas Británicas, las cuales para la década de los 60 presentaban cifras promedio entre el 5 y el 6 por mil (9,14). En América Latina, la distribución de las frecuencias es bastante homogénea y baja, a excepción de Chile cuya tasa, solo para espina bífida, es del 1 por mil (7). En Venezuela, en diversos hospitales y antes de la década de los 80, se realizaron diversos trabajos, exclusivamente con anencefalia

y estas cifras oscilaron entre 0,65 y 1 por mil nacimientos (1, 11, 19). En 1984, fue reportado para los años 1969 a 1982, en el hospital Adolfo D'Empaire de Cabimas, capital del municipio Cabimas, contiguo al Lagoonillas, una incidencia de anencefalia de 0,9 por mil (5), cifra inferior a la encontrada en el PGC. De la escasa información disponible para Venezuela, en donde se consideran los tres tipos de defectos (2, 3, 6), se deduce que la tasa para el Hospital Pedro García Clara (PGC) es una de las más altas reportadas hasta ahora. Recientemente, Avila (4) ha referido en un hospital de Punto Fijo, en el Estado Falcón, al noreste del Estado Zulia, entre los años 1987 y 1990, la mayor incidencia de DTN en América Latina, 6,3 por mil. La tasa referida para este hospital así como la del AVG, también del Estado Falcon y tan alta como la del PGC, es una situación que debe ser investigada.

Se han descrito variaciones temporales de la frecuencia en forma de ondas epidémicas de gran duración y fluctuaciones menores o picos epidémicos (17, 18, 19, 20). En este sentido, en el PGC, la incidencia de DTN fue en franco aumento hasta alcanzar su mayor valor en el año 1986, para luego descender a una incidencia muy baja en el año 1988. Hasta ahora, no se conocen las causas que motivaron tal elevación. Este mismo comportamiento fue descrito en Cabimas y Punto Fijo (4, 5). Así mismo, se han señalado gradientes de frecuencias dentro de una misma área geográfica, y tasa mayores de DTN en el estrato socioeconómico bajo y en zonas con alto nivel

de industrialización (14, 16, 17, 18). En relación a esto, llama mucho la atención que, por un lado, cuando se considera la dirección de residencia materna al momento del parto, se aprecia la existencia de una agregación creciente de los casos hacia el sureste de la región en estudio: Bachaquero y Mene Grande, y por el otro, la permanencia mayor en la zona de las madres de los casos con DTN. Estos hallazgos sugieren la presencia de características regionales particulares que podrían relacionarse con este comportamiento. En general, las familias estudiadas, tanto de afectados como de controles, pertenecen a un estrato socioeconómico bajo y presumiblemente tienen hábitos alimentarios similares, de tal forma, que las deficiencias nutricionales que puedan existir deben ser el denominador común de la mayoría de la población estudiada. En relación a la correlación entre el DTN e industrialización, en esta región oriental del Estado, se encuentran, abarcándola prácticamente de norte a sur, grandes instalaciones de la industria petroquímica y petrolera. En este particular, la producción de estos defectos ha sido asociada a contaminantes ambientales industriales, mencionando entre otros, el cloruro de vinilo (12), el vanadio (13) y el coque (4).

En este trabajo, la edad materna y el número de gesta no estuvieron relacionados con el riesgo para DTN, a pesar de que se han observado tasas considerablemente más altas en primeros que en segundos nacimientos y después de estos existe una tendencia a un riesgo mayor con el aumento de la paridad. En

cuanto a la edad materna, el riesgo es mayor en madres menores de 20 años y mayores de 35 (1, 9, 11, 15, 16). La mayor tasa en el sexo femenino y en nacidos muertos encontrada en este trabajo no difiere de lo publicado hasta ahora (1, 2, 21).

Los resultados de este trabajo revelan que en el período estudiado, los DTN tuvieron una frecuencia alta en los nacimientos del hospital Pedro García Clara y que existe una concentración zonal diferencial de los casos con respecto al total de nacimientos; ésto, aunado a un mayor tiempo de permanencia promedio en la zona de las madres con niños con DTN que de las madres de los controles, permite concluir sobre la necesidad de realizar nuevas investigaciones dirigidas a conocer características particulares de la zona, que permitan esclarecer los posibles factores etiológicos en la producción de estos defectos, en particular, para verificar la hipótesis de la relación causal entre éstos y la exposición de la población a contaminantes ambientales.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro profundo agradecimiento al Dr. Luis Gil, Director del Hospital Pedro García Clara y a todo el personal de los servicios de Historias Médicas y Social, en particular a la Srta. Dubys Hernández y Sra. Carmen Camargo, por su gran ayuda para obtener la información presentada en este trabajo. Nuestra gratitud al Profesor Douglas Esparza por su asesoría estadística.

ABSTRACT

Neural tube defects in the Pedro García Clara Hospital, Zulia State, Venezuela. Pineda-Del Villar, L. (Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 15066, Maracaibo, Venezuela), Navarro-Serrano G., Del Villar A. *Invest Clin* 34(1):41-52, 1993.

The results of a retrospective analysis of newborn population with neural tube defects (NTD) occurred in the Hospital Pedro García Clara at Zulia State for the period 1982-1988, sex, birth condition, maternal age, number of pregnancies and mother's mean permanency of time in the zone, were studied. The control sample were children who were born the same day and of the same sex as the malformed children. By that period, the NTDs occupied the first place as morbidity cause for congenital malformations. NTDs had an incidence rate of 2,28 out of thousand total of births and can be considered one of the highest reported in the country. The major rate, 5,5 per 1000 was observed in 1986. The frequency of NTDs was higher in stillbirths and females. There were no differences between NTDs and controls in relation with maternal age and number of pregnancies in the mother. There was a heterogeneous geographical distribution with high concentration of cases of NTDs in Bachaquero and Mene Grande. The permanency of the NTDs's mothers was greater than that the controls'mothers. According to this investigation, it is suggested a necessity for more profound studies in order to identify and clarify

some possible environmental conditions that could explain the present findings.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AGUERO O., KIZER S., CASTELLANOS R., SOTO J.: Anencefalia. *Rev Obst Gin Venez* 35(4):329-347, 1975.
- 2- ALVAREZ F., CUBILLAN C., PINEDA L.: Defectos del tubo neural en el Hospital Universitario y Maternidad Castillo Plaza. Maracaibo-Zulia: 1982-1987. p:36. *Memorias del XV Aniversario Unidad de Genética*. LUZ. Maracaibo, 1988.
- 3- ALVAREZ F., PINEDA-DEL L., CEDEÑO R.: Defectos del tubo neural en la Maternidad Castillo Plaza. Hospital Universitario de Maracaibo: Febrero 1988-Mayo 1989. *Invest Clin* 30. Supl 1:3-4, 1989.
- 4- AVILA-MARIN Z.: Defectos del tubo neural del Hospital Dr. Rafael Calles Sierra. IVSS. Punto Fijo. Estado Falcón. p:92. *Memorias de las XXVIII Jornadas Nacionales de Pediatría y Puericultura "Doctor Marco Tulio Torres Vera"*. Maracaibo, 1990.
- 5- AVILA-MAYOR A., FERRER-O.E., SEVILLA R.: Anencefalia en el Hospital Adolfo D'Empaire de Cabimas.. *Epidemiología y anatomía Patológica en 63 casos, con referencia especial a malformaciones asociadas*. *Act Med Venez* 31(1-2):13-25, 1984.
- 6- CASTILLA E.: Malformaciones por hospital. Periodo 1982-88. p: 20-41. *Documento Final. XXI RAE-ECLAMC*. Buenos Aires, 1989.
- 7- CASTILLA E., ORIOLI I.: Epidemiology of neural tube defects in South America. *Am J Hum Genet* 2:698-702, 1985.
- 8- CASTILLA E., VILLALOBOS H.: El complejo malformativo de la craneorraquisquisis en: *Malformaciones congénitas*. p:214-235. Fondo de Publicaciones de la Universidad de Genética Médica. LUZ. Maracaibo, 1977.
- 9- CARTER C.O., DAVID P.A., LAWRENCE K.M.: A family study of major central nervous system malformations in South. *Wales. J Med Genet* 5:81-106, 1968.
- 10- CLASIFICACION INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES. Revisión 1975. Vol I. Organización Mundial de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana.
- 11- DOEHNERT G.: Anencefalia. Consideraciones generales y relación con glándulas endocrinas. *Act Med Venez*. Julio- agosto: 285-296, 1966.
- 12- EDMONDS L., ANDRESON C., FLYNT J.W., JAMES L.M.: Congenital central nervous system malformations and vinyl chloride monomer exposure: A community study. *Teratology* 17:137-142, 1978.
- 13- ESCODA A., VILLALOBOS H.: Vanadium teratogenic effects in pigs. *Rev Latinoam Genét* 1(1):54-58, 1987.
- 14- KHOURY M.J., ERICKSON J.D., JAMES L.M.: Etiologic heterogeneity of neural tube defects I. Clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 115(4):538-548, 1982.
- 15- KHOURY M.J., ERICKSON J.D., JAMES L.M.: Etiologic heterogeneity of neural tube defects II. Clues from family studies. *Am J Hum Genet* 34:980-987, 1982.

- 16- LECKI.: Causation of neural tube defects: clues from epidemiology. Br Med Bull 30(2):158-163, 1974.
- 17- LECK I.: The geographical distribution of neural tube defects and oral clefts. Br Med Bull 40(4):390-395, 1984.
- 18- MIRIANTHOPOULUS N.C., MELNICK M.: Studies in neural tube defects I. Epidemiologic and etiological aspects. Am J Med Genet 26:783-796, 1987.
- 19- MUNDARAIN A.J.: Anencefalia. Rev Obst Gin Venez 41(4):229-232, 1981.
- 20- PINEDA-DEL VILLAR L.: Epidemiología de los defectos del tubo neural (DTN). El caso del distrito Lagunillas del Estado Zulia. p: 19-21. Memorias del XV Aniversario Unidad de Genética Médica. LUZ. Maracaibo, 1988.
- 21- SELLER M.J.: Neural tube defects and sex ratios. AmJ Med Genet 26:699-707, 1987.