

Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural

Fanny Cortés M.¹

Las enfermedades genéticas y en especial las malformaciones congénitas (MC) han adquirido un rol muy importante en la morbi-mortalidad humana, especialmente en el primer año de vida. Se considera que cuando un país alcanza cifras de mortalidad infantil de alrededor de un dígito, las MC pasan a ocupar el primer lugar entre sus causas. En Chile, durante los últimos años la tasa de mortalidad infantil ha sido muy cercana a 10 por mil y en este momento las MC ocupan el segundo lugar entre las causas de muerte en el niño menor de un año después de la prematuridad.

Los defectos congénitos son anomalías morfológicas o funcionales, presentes al nacimiento, de causa genética y/o ambiental. En general las MC afectan a 2-3% de los recién nacidos y se estima que la mitad de estas podrían ser prevenidas. En Chile, la frecuencia de MC, de acuerdo a los registros del ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) es, para el período 1982-1999, de 2,88%.

Sin duda las MC son la manifestación más llamativa de las enfermedades genéticas y desde siempre el hombre ha tratado de encontrarle una explicación, explicación que ha variado en la medida que el conocimiento progresa y que ha incluido desde poderes sobrenaturales, hibridación con animales, efectos mecánicos, conductas de la madre durante el embarazo, etc. En la actualidad el énfasis en el estudio etiológico de las malformaciones congénitas está en la interacción de factores genéticos y ambientales y en las bases moleculares del desarrollo embrionario.

Existen distintos tipos de afecciones

genéticas: cromosómicas, monogénicas, poligénicas/multifactoriales, síndromes de genes contiguos, efectos de teratógenos. Finalmente, una enfermedad genética será el resultado de la expresión de uno o más genes anormales. Si el o los genes involucrados codifican una proteína que cumple un rol estructural importante se producirá una malformación o un síndrome malformativo múltiple. Si el gen involucrado codifica una enzima importante para una vía metabólica específica se producirá un error congénito del metabolismo.

En la actualidad y a pesar del gran desarrollo que ha alcanzado la genética un porcentaje importante de las malformaciones congénitas son de etiología desconocida (tabla 1).

Así como aún no es posible establecer un diagnóstico etiológico en un porcentaje importante de las MC, también son muy pocas las enfermedades genéticas que tienen tratamiento, esto ha llevado a desarrollar los aspectos preventivos, que incluyen entre otros

Tabla 1. Etiología de las malformaciones congénitas

Etiología	%
Monogénicas	7,5
Cromosómicas	6
Poligénicas/Multifactoriales	20
Infecciones congénitas	2-3
Enfermedades maternas	3
Medicamentos maternos	1-2
Desconocido	50

Winter R. 10th ICHG, mayo 2001.

1. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile.

el diagnóstico prenatal, consejo genético y los programas de tamizaje. Por lo mismo y dado que la mayoría de las enfermedades genéticas son el resultado de la interacción de factores genéticos con factores ambientales y que la modificación genética requiere de un alto nivel de tecnología que en la mayoría de los casos no está disponible, es que se ha intentado en algunos casos modificar el ambiente ya sea para prevenir una enfermedad o para cambiar su historia natural.

Existen tres niveles de prevención de enfermedades genéticas: primaria, secundaria y terciaria. En la prevención primaria la acción se centra sobre individuos sanos y previene la enfermedad reduciendo la susceptibilidad o la exposición a factores de riesgo, lo que significa que es principalmente preconcepcional e impide los defectos congénitos. La prevención secundaria en cambio actúa sobre individuos enfermos impidiendo la evolución y secuelas de la enfermedad a través de la detección precoz y el tratamiento oportuno, lo que significa que es principalmente prenatal (durante el embarazo). Finalmente, la prevención terciaria actúa sobre individuos afectados impidiendo las complicaciones de la enfermedad a través de la rehabilitación y la corrección adecuadas, es por lo tanto, postnatal e impide las complicaciones.

Para los genetistas clínicos, el énfasis debe estar en la prevención primaria, es decir en tratar de que se conciban menos individuos con enfermedades genéticas, lo que obliga a identificar los factores de riesgo a los que con más frecuencia está expuesta una población y a diseñar estrategias de protección.

El ECLAMC ha identificado en los países en desarrollo 10 factores de riesgo a considerar: embarazo no planificado, edad materna avanzada, controles prenatales deficientes, rubéola, automedicación, alcohol, tabaco, deficiencias de la dieta, exposición laboral y falta de consulta especializada.

De acuerdo a la identificación de estos factores de riesgo, el mismo ECLAMC ha elaborado un decálogo para la prevención primaria, que es aplicable a todos los países en desarrollo: a) cualquier mujer fértil puede estar embarazada, b) trate de completar su familia cuando sea joven, c) haga los controles prenatales en forma rutinaria, d) póngase la vacuna de la rubéola antes

del embarazo, e) evite los medicamentos excepto aquellos estrictamente necesarios, f) evite las bebidas alcohólicas, g) evite el tabaco y los lugares para fumadores, h) coma bien y variado: prefiera frutas y verduras, i) consulte sobre los riesgos que pueda tener sobre el embarazo su trabajo habitual y j) en caso de duda consulte a su médico o a un servicio especializado.

Existen además una serie de otros factores que se deben considerar en la prevención primaria de los defectos congénitos. Entre ellos los más importantes son:

- i) Ocupación de la madre: La mujer que trabaja fuera del hogar tiene sin duda mayor riesgo reproductivo. Si bien se ha relacionado la exposición laboral a algunos agentes con algunas afecciones congénitas, la exposición laboral al plomo y su asociación con retraso mental es la única comprobadamente teratogénica. Es importante si continuar investigando otros agentes sospechosos como los pesticidas.
- ii) Medio ambiente: Contaminación y accidentes. La mujer en edad fértil debe protegerse de radiaciones ionizantes, metilmercurio y plomo. No existen estudios científicos para otros contaminantes que prueben su inocuidad. Los accidentes no son factores de riesgo especialmente importantes de malformaciones congénitas.
- iii) Radiaciones y otros factores físicos. La percepción del riesgo de las radiaciones ionizantes es exagerada. En dosis habituales no producirían daño. La ultrasonografía y las ondas electromagnéticas no producen daño salvo si se asocian con hipertermia. Los traumatismos y la hipoxia no son causa frecuente de MC.
- iv) Estilo de vida: Los factores más importantes a considerar son el tabaco que produce retraso de crecimiento intrauterino, el alcohol que es el teratógeno más frecuente en nuestra población y que es el responsable del síndrome de alcoholismo fetal. Es importante también mencionar la cocaína dado el aumento de su consumo en nuestro país y la que por su efecto vasoconstrictor produce malformaciones del tipo disrupción (gastrosquisis, extrofía vesical, etc).
- v) Dieta: Se recomienda una alimentación variada rica en frutas y verduras; lograr un peso adecuado de la madre preconcepcional pues tanto el bajo peso como

la obesidad se han asociado a patología del embarazo, RCIU, enfermedades crónicas y defectos congénitos; indicar el uso de ácido fólico preconcepcional; evitar el consumo excesivo de vitaminas, especialmente Vitamina A; evitar la contaminación química y microbiológica de los alimentos (metales pesados: plomo, cadmio, mercurio, arsénico; pesticidas (organoclorados); microorganismos: listeria, toxoplasma).

- vi) Medicamentos: El principal problema es la automedicación. Se debe considerar que todos los medicamentos son potencialmente teratogénicos y que entre estos los anticonvulsivantes, hormonas, cumarínicos, antineoplásicos, talidomida, son los más importantes.
- vii) Enfermedades maternas transmisibles: Las más importantes a considerar ya sea por su frecuencia o por la gravedad de sus manifestaciones son: rubéola, toxoplasmosis, varicela, VIH.
- viii) Enfermedades maternas no transmisibles: Lo más importante es el control prenatal e idealmente preconcepcional que permita un adecuado manejo de enfermedades crónicas como Diabetes Mellitus, Epilepsia, Hipertensión arterial.
- ix) Edad materna y otros factores demográficos: La edad materna avanzada es un factor de riesgo de alteraciones cromosómicas del tipo no disyunción; la edad paterna avanzada favorece las nuevas mutaciones de afecciones dominantes; la consanguinidad favorece la aparición de afecciones recesivas al igual que ocurre en zonas de aislamiento geográfico.

Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural

Los defectos de cierre del tubo neural (DTN), son las malformaciones congénitas más frecuentes después de las cardiopatías congénitas, con una incidencia de 1-3 por 1 000 recién nacidos. Los DTN son defectos de la cubierta músculo-esquelética (cráneo y columna) que protege al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). Incluyen por lo tanto anencefalia, encéfalocele y espina bífida. Son defectos de origen poligénico multifactorial lo que significa que son producidos por la interacción de diferentes genes con el medio ambiente y que como afecciones poligénicas tienen un riesgo aumentado

de recurrencia (3% cuando una pareja ya ha tenido un hijo con DTN, o uno de los progenitores tiene un DTN y 10% cuando hay 2 hijos afectados). Son defectos severos, 50% de los afectados fallece en el primer año de vida y los que sobreviven lo hacen con grandes discapacidades físicas y/o mentales que requieren de una rehabilitación larga y costosa.

El desarrollo del tubo neural (neurulación) ocurre muy precozmente en la vida embrionaria. El canal neural y los pliegues neurales se observan por primera vez durante el estado 8 del desarrollo embrionario (18 días post concepción) y en el estado 13 (4 semanas post concepción) lo normal es que el tubo neural esté completamente cerrado.

Hace más de treinta años, algunos investigadores sugirieron que la ingestión de algunas vitaminas por la mujer durante el embarazo disminuía la incidencia de algunos defectos congénitos severos. Desde entonces múltiples estudios controlados, randomizados y varios estudios observacionales han demostrado que si la mujer consume ácido fólico a dosis adecuadas durante el periodo periconcepcional, disminuye el riesgo de ocurrencia y recurrencia de hijos con DTN. En la actualidad se acepta que el uso periconcepcional de ácido fólico disminuye su ocurrencia y recurrencia de los DTN en alrededor de 70%.

La fuerte evidencia del rol protector del ácido fólico ha obligado a las autoridades a planificar estrategias de intervención. En 1992, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos a través del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) recomendó que todas las mujeres con posibilidades de embarazo ingirieran una dosis de ácido fólico de 0,4 mg al día. La recomendación es su uso periconcepcional para todas las mujeres en riesgo de embarazo debido a que la gran mayoría de los embarazos son no planificados y porque estos defectos ocurren muy precozmente durante el desarrollo embrionario, aún antes de que muchas mujeres tengan conciencia de su embarazo. Trasladar esta recomendación a la práctica ha significado un importante desafío de salud pública debido a que la adhesividad a estas indicaciones ha sido muy pobre. Las estrategias aceptadas para aumentar el consumo de ácido fólico son las habituales: 1) promover el consumo de alimentos ricos en ácido fólico, 2) promover el uso de

polivitamínicos con ácido fólico (suplementación) y 3) fortificación de alimentos de consumo masivo. La primera no es factible puesto que los niveles de ácido fólico requeridos no pueden ser logrados sólo a través de un aumento del consumo diario de alimentos ricos en ácido fólico. El uso de suplementación de ácido fólico en forma medicamentosa, que es la segunda estrategia planteada, sólo ha mostrado su utilidad en la prevención de recurrencia por la baja adherencia que se logra en la población general no sensibilizada con la patología y por el gran porcentaje de embarazos no planificados.

Es por esto que muchos expertos creen que la prevención primaria sólo es posible a través de la fortificación de alimentos de consumo masivo. La fortificación de alimentos ofrece la ventaja de cubrir una gran población a un bajo costo, sin requerir cambios de la conducta alimentaria de la población. En 1996, la FDA (*Food and Drug Administration*) en Estados Unidos determinó que todos los cereales deberían ser enriquecidos con ácido fólico y desde enero de 1998 es obligatoria la fortificación de la harina de panificación que se consume en Estados Unidos. El nivel de fortificación exigido es de 140 µg de ácido fólico por cada 100 g de harina, aun cuando en la actualidad estas cifras están en discusión y se están planteando niveles de fortificación cercanos a 300 µg de ácido fólico por cada 100 g de harina, puesto que con los niveles elegidos no se ha logrado una protección adecuada. Publicaciones recientes muestran que con la fortificación en Estados Unidos se logró una reducción del 19% de los DTN. Esta es la primera vez que se utiliza la fortificación de alimentos como una forma de prevenir una malformación congénita.

Las características de la población chilena han permitido determinar que la mejor forma de aumentar el consumo de ácido fólico en las mujeres en edad fértil es a través de la fortificación de alimentos de consumo masivo. El alto consumo de pan de la población chilena hizo elegir la harina de trigo como el alimento a fortificar; esta fortificación es obligatoria desde el 1° de enero de 2000. Los niveles de fortificación elegidos son de 220 µg de ácido fólico por cada 100 g de harina.

El mecanismo biológico subyacente a través del cual el ácido fólico disminuye la

incidencia de los DTN aún es desconocido. El ácido fólico participa en la síntesis de ADN y por lo tanto, es esencial para la división celular rápida que ocurre durante el desarrollo fetal precoz. También juega un rol importante en la metilación y de esta forma en la regulación génica. Existe en la actualidad mucho interés en dilucidar el papel que juegan las mutaciones de los genes que codifican las enzimas involucradas en el metabolismo del ácido fólico, así como el rol de agentes como la vitamina B12, metionina y homocisteína. Las alteraciones moleculares que serían factores de riesgo de DTN hasta ahora identificadas son: alteraciones del receptor α del ácido fólico; mutaciones de la metilentetra hidrofolato reductasa (MTHFR), específicamente C677T y A1298C; mutaciones de la cistation sintetasa; y mutaciones de la metionina sintetasa. Aunque el mecanismo a través del cual el ácido fólico ejerce su rol protector es aún desconocido, está claro que una proporción importante de los DTN puede ser prevenida a través de su uso periconcepcional y que por lo tanto todos los esfuerzos que se deben realizar en cuanto a la prevención no deben esperar a que se diluciden los mecanismos específicos involucrados, puesto que si se determina la existencia de una anomalía metabólica genéticamente determinada que contribuye a la deficiencia de folatos, esto no restará valor al rol que cumplen los factores nutricionales.

Es así como en la actualidad la recomendación es de 0,4 mg diarios de ácido fólico para la prevención de ocurrencia de los DTN y de 4 mg diarios para la prevención de la recurrencia. Se recomienda, a toda mujer en edad fértil y con vida sexual activa, su uso periconcepcional, lo que significa al menos dos meses previo a la concepción y los tres primeros meses del embarazo.

Es importante señalar que múltiples estudios han mostrado que el uso periconcepcional de ácido fólico no sólo disminuye la ocurrencia y recurrencia de DTN sino que también de otras malformaciones congénitas como las fisuras labiopalatinas, algunas malformaciones del tracto genitourinario y los defectos cardíacos conotruncuales entre otras, de manera que en la actualidad también se recomienda la suplementación con dosis de 4 mg diarios de ácido fólico en aquellas mujeres que han tenido un hijo con

este tipo de defectos congénitos. También hay múltiples publicaciones que muestran que el uso de ácido fólico al disminuir los niveles de homocisteína disminuyen el riesgo de algunas patologías frecuentes del embarazo como preeclampsia, *abruptio placentae* y también mejoraría el peso de nacimiento.

Los resultados preliminares de la evaluación del programa de fortificación de la harina con ácido fólico que se está realizando en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile, son altamente promisorios.

REFERENCIAS

- 1.- De Marco P, Moroni A, Merello E, et al: Folate pathway gene alterations in patients with neural tube defects. *Am J Med Genet* 2000; 95: 216-23.
- 2.- Feinleib M, Beresford S, Bowman B, et al: Folate fortification for the prevention of Birth Defects: Case Study. *Am J Epidemiol* 2001; 15: 154: 60-9.
- 3.- Fleming A: The role of folate in the prevention of Neural Tube Defects: Human and animal studies. *Nutr Rev* 2001; 59: 13-23.
- 4.- Nazer J, Cifuentes L, Rodríguez M, Rojas M: Central nervous system malformations in a Clinical Hospital of Universidad de Chile and in Chilean maternity hospitals that participated in the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1163-70.
- 5.- Scholl T, Johnson W: Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1295-303.
- 6.- Van der Put N, Van Straaten H, Trijbels F, Blom H: Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med* 2001; 226: 243-70.

AVISO A LOS AUTORES

Se recuerda a los autores que los trabajos enviados con copia en CD o diskette, en formato Word, facilitan el proceso de evaluación y edición, disminuyendo el tiempo total de análisis del trabajo.