

Los defectos del tubo neural, genética, ambiente y algo más

OSVALDO MUTCHINICK

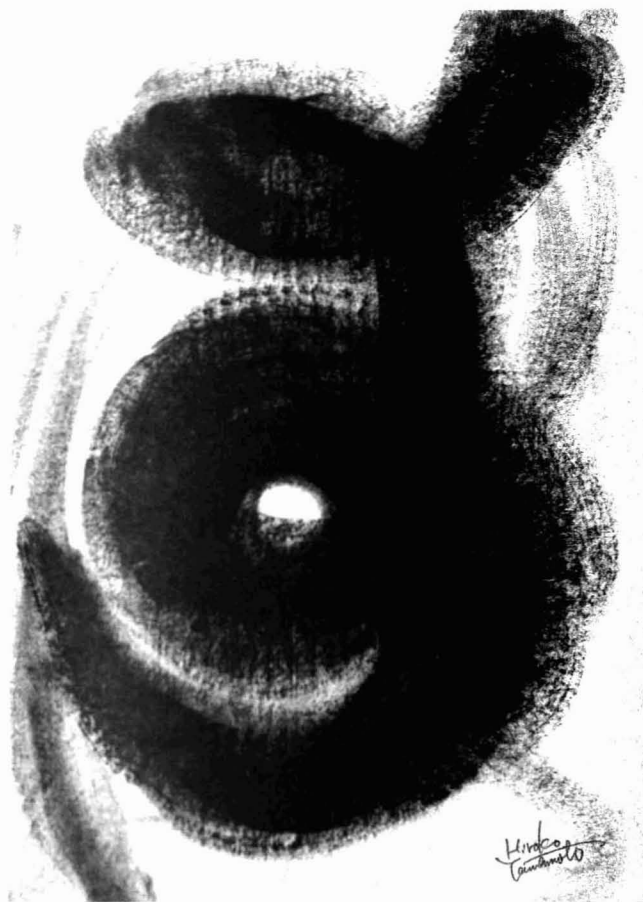
Las malformaciones congénitas representan fallas en el proceso de perpetuación de las diferentes especies, que ocurren particularmente en el estadio de diferenciación, muy temprano durante la embriogénesis. Nuestra especie no es la excepción y por razones obvias, los humanos hemos concentrado nuestro mayor esfuerzo en conocer el porqué de estas fallas, las causas y la frecuencia con que se presentan. Esta experiencia cognitiva va mas allá de una simple aventura del conocimiento científico, pues lleva implícita una acción de protección a la especie: *la prevención de este tipo de accidentes*. Las malformaciones congénitas (MC) son eventos frecuentes, siendo una de las primeras cuatro causas de morbilidad infantil en aquellos países en los cuales la mortalidad en el primer año de vida es menor de 20 por 1 000. Así, a medida que las enfermedades propias del subdesarrollo, como la desnutrición, las enfermedades infecciosas y otros indicadores de extrema pobreza, van siendo controlados, las MC se convierten en un serio problema de salud pública. Prueba de ello es que en países desarrollados aproximadamente sesenta por ciento de las camas de los hospitales de pediatría están ocupadas para la reparación quirúrgica de estas afecciones.

Se estima que más del cincuenta de las pérdidas fetales del primer trimestre de gestación corresponden a productos con malformaciones múltiples, en su mayoría incompatibles con la vida. La prevalencia al nacimiento de las MC es aproximadamente de 2.5% variando muy poco en las diversas poblaciones del mundo. Aumenta a más del doble cuando se consideran aquellos casos que se hacen evidentes después de los primeros días de vida hasta los cinco años de edad. Incluso muchas MC pasan inadvertidas durante mucho tiempo, siendo detectadas casualmente durante ciertos procedimientos médicos para el estudio de otras dolencias, como podrían ser un examen cardiológico de rutina, una urografía excretora o una resonancia magnética del cráneo. Si se consideran en conjunto las MC en los productos que se abortan espontáneamente (selección natural), las que se diagnostican en el recién nacido, las que dan manifestaciones posteriormente y aquellas que son hallazgos producto de la casualidad, se estima

que su frecuencia llega a 10%. En México, de acuerdo con los datos de nuestro programa de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE), sobre un total de 750 000 recién nacidos examinados, uno de cada cincuenta nacidos vivos y uno de cada ocho nacidos muertos presentó una MC mayor y/o menor o más de una.

Si bien la frecuencia global con que ocurren es muy similar en la mayoría de las poblaciones del mundo, algunas muestran variaciones entre países, entre regiones de un mismo país y entre grupos étnicos. Diferencias marcadas se han observado para MC, como los defectos de cierre del labio y/o paladar, microtia, hipospadias, atresias del tubo digestivo y ciertas cardiopatías congénitas, entre otras. Ejemplos clásicos de estas variaciones son la muy alta prevalencia de polidactilia y la muy baja frecuencia de malformaciones del sistema nervioso central, en particular de defectos de cierre del tubo neural (DCTN) en la raza negra. También históricamente clásicas han sido las frecuencias muy elevadas de DCTN en Inglaterra, Gales, Escocia e Irlanda del Norte, y mucho más recientemente las encontradas en ciertas regiones del norte de China, como Sichuan, y en México. Un hecho interesante es que, mientras en los diversos países del Reino Unido las prevalencias al nacimiento han ido disminuyendo notoriamente desde el final de los setentas y principios de los ochentas, en nuestro país éstas se han mantenido constantemente altas. También llama la atención que, mientras que en la mayoría de los países desarrollados se ha observado durante las últimas tres décadas una tendencia similar a la baja en los países en vías de desarrollo o subdesarrollados, dichas prevalencias se han mantenido constantemente bajas o elevadas, dependiendo del país, región o etnia estudiada. La constancia o tendencia a disminuir de los DCTN sólo ha podido explicarse en parte, muy probablemente debido a la compleja y heterogénea etiología de los mismos.

Tres son los DCTN: la anencefalia, la espina bífida en sus diversas variedades y el encefalocele. La primera es una malformación letal debida a un defecto de cierre del tubo neural en su



neuroporo anterior, caracterizada por la ausencia total o parcial del cerebro, meninges, huesos del cráneo y cuero cabelludo que lo cubren. La espina bífida es el resultado de un cierre defectuoso de la columna vertebral que condiciona un déficit neurológico como resultado de un defecto en el desarrollo de la médula espinal. Existen diversas formas de esta malformación, dependiendo de los tejidos que compromete y de la localización del defecto; las más frecuentes son el mielomeningocele, el meningocele y la mielosis, y la localización más común, la lumbosacra. El encefalocele es un defecto de cierre de los huesos del cráneo y/o sus suturas por donde pueden herniarse las meninges y diversas estructuras encefálicas dependiendo el contenido de la magnitud del defecto óseo. La localización más frecuente es la occipital, aunque pueden encontrarse también encefaloceles frontales, parietales y combinaciones de los mismos. En México, la prevalencia de estos DCTN es de 36.4 por 10 000 nacimientos (RYVEMCE, 1995). Dicho de otra manera, aproximadamente uno de cada 250 óvulos fecundados que llega a veinte o más semanas de gestación y da lugar a un nacido vivo o muerto, éste presenta uno de los DCTN mencionados, aislados o asociados a otras malformaciones congénitas. La frecuencia de cada una es de 18.4, 15.2 y 2.8 por 10 000 nacimientos para anencefalia, espina bífida y encefalocele, respectivamente. Un hecho interesante es que en la mayoría de las poblaciones emparentadas étnicamente

con la mexicana, ya sea por sus orígenes como por la mezcla producto del encuentro de dos culturas, como en los países sudamericanos y en España, la frecuencia de estos defectos es varias veces menor.

Los DCTN no son un fenómeno producto de la civilización actual; la anencefalia y la espina bífida han sido encontradas, mencionadas y descritas en épocas remotas. Probablemente la primera descripción se debe a Lycosthenes (1557) y otra a Ambrosius (1642). La primera presentación en público de un DCTN, un feto humano momificado con anencefalia, descubierto en un sarcófago en Hermopolis sobre la costa del Nilo, se realizó ante la Academia de Ciencias de París por Étienne Saint-Hilaire en 1826. Espina bífida oculta de columna sacra se observó en cuatro de quince fósiles de más de doce mil años descubiertos en las cuevas de Taforalt en Marruecos, y también en poblaciones indoamericanas. Formas císticas evidentes se encontraron en esqueletos de los periodos prehistóricos romanos, anglosajones, y medievales en Inglaterra.

La primera mención respecto a la frecuencia con que ocurren estas MC se debe a una comadrona llamada Catherina Shader, quien ejerció su profesión en dos ciudades de Holanda entre los años de 1693 y 1745 llevando un detallado registro de los 3 100 partos que atendió. Ella observó seis casos de DCTN, o sea una frecuencia de 19 por 10 000 nacimientos. La información registrada también indica que estos seis casos fueron de familias urbanas pobres, ya que les cobró los honorarios más bajos. De la información recogida por la comadrona se puede también concluir que los casos ocurrieron en dos concentraciones (*clusters*), una en 1722-1723 y la otra en 1732-1733. Las dos veces, en los años siguientes a muy pobres cosechas de la región. Lo relatado constituye sin duda una magnífica lección de epidemiología descriptiva de los DCTN y una interpretación clara y concisa de varios factores de riesgo asociados a estas MC, redescubiertos por los investigadores ingleses durante la segunda mitad de los cincuenta, en los años que siguieron a la segunda Guerra Mundial, atribuyéndose gran parte de la causalidad a la pobreza extrema de posguerra, caracterizada por una muy deficiente nutrición, inadecuado control prenatal, enfermedades maternas agudas y crónicas y muy malas condiciones de higiene.

Sin duda, una característica sobresaliente de los DCTN es su desconcertante heterogeneidad tanto en su forma de presentación como en su frecuencia, distribución geográfica, variación estacional, secular y etiológica. Los tipos de DCTN mencionados, anencefalia, espina bífida y encefalocele, son un ejemplo claro de diferencias de la forma, tamaño, número y ubicación del defecto de cierre a lo largo del tubo neural. Diferencias evidentes en ciertas variables reconocidamente asociadas a estas malformaciones, como el sexo femenino más frecuentemente afectado, la edad materna muy joven, las características reproductivas y las asociaciones con otras malformaciones, son claros ejemplos que sugieren una marcada heterogeneidad etiológica. Muchos otros de los indicadores de esta heterogeneidad se basan en diferencias en las prevalencias de estas MC en diferentes regiones y grupos étnicos, poniendo en evidencia la importancia de dos grupos de

factores etiológicos complejos de estudiar: *los factores de riesgo genéticos, los factores de riesgo ambientales y algo más complejo aún de determinar: la interacción entre ambos.*

Formas de herencia mendeliana clásica han sido raramente mencionadas, aunque ciertos síndromes de tipo autosómico recesivo como el de Meckel-Gruber —encefalocele-polidactilia-poliquistosis renal— y casos raros de anencefalia también autosómica recesiva existen referidos en la literatura. También la espina bífida es considerada parte de las manifestaciones fenotípicas frecuentes de la trisomía 18. No parece existir relación entre los DCTN con factores ambientales específicos como infecciones maternas, y la evidencia respecto a hipertermia materna es inconsistente. Tampoco se ha confirmado una clara relación con enfermedades maternas crónicas como la diabetes, y si bien existe considerable evidencia del efecto teratogénico de esta enfermedad, su asociación es con otro tipo de MC, siendo muy escasa la información que existe en relación a DCTN.

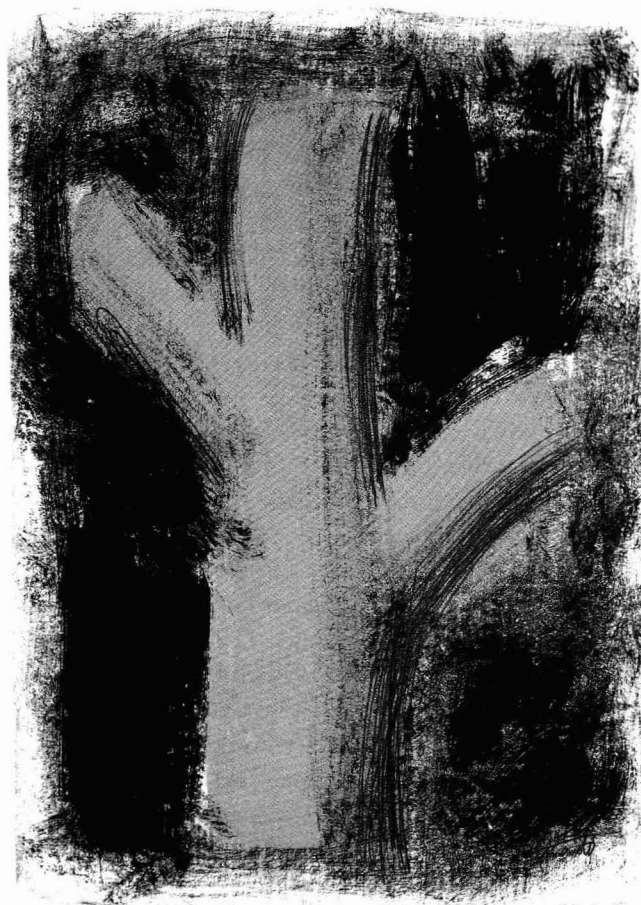
Exposición durante el embarazo a sustancias químicas diversas se ha mencionado frecuentemente; sin embargo, la única relación confirmada es con ciertas drogas utilizadas como anti-convulsivantes, en particular el ácido valproico y la carbamazepina. El riesgo estimado para las dos parece ser bastante similar y siendo éste del uno por ciento, y al parecer específico para espina bífida. No se ha observado ninguna asociación evidente entre DCTN y posibles factores de riesgo vinculados al modo de

vida, como drogas alucinógenas, tabaquismo, cafeína y alcoholismo. Hallazgos similares han surgido del análisis de la información del RYEMCE. De la misma manera, aunque difícil de explicar, son los datos que sugieren variaciones estacionales, con un exceso de nacimientos con DCTN, en particular anencefalia en los meses de invierno, variaciones regionales con una mayor prevalencia de estas MC en los estados del norte y sureste que en los de la zona centro y del oeste. Un hallazgo similar al nuestro se observó en los Estados Unidos, pero limitado a diferencias este-oeste, al igual que una mayor frecuencia en áreas rurales que urbanas y en matrimonios consanguíneos y con antecedentes de parientes malformados, aunque no necesariamente con DCTN.

Interesante pero triste resulta la proposición de muchos investigadores de que los DCTN son malformaciones íntimamente relacionadas con la pobreza, entendida ésta como manifestación de carencias nutricionales, de higiene, de atención médica prenatal adecuada, de educación, de planificación familiar, de trabajos estables y, por el contrario, de un exceso de enfermedades maternas agudas y crónicas, trabajos con mayor riesgo de exposición ocupacional, situaciones éstas que caracterizan también a los grupos de nivel socioeconómico más bajo de la población mexicana. De tal manera es de definida esta asociación, que es posible construir una cartografía universal y también nacional de coincidencias entre las prevalencias de los DCTN y los niveles de pobreza de la población. Más interesante aún es que esta asociación parece ser casi exclusiva para estas MC. Los resultados de nuestro análisis comparativo entre diferentes sistemas de salud de nuestro país así lo sugieren. Las diferencias para ciertos indicadores de nivel socioeconómico como escolaridad materna y paterna y tipo de ocupación como medida de ingreso familiar son significativas, sugiriendo que, junto a la predisposición genética de la población en estudio, aquellas variables estrechamente relacionadas con el nivel socioeconómico de la población constituyen los factores de mayor riesgo de tener un hijo con anencefalia, espina bífida o encefalocele.

Paradójicamente, a la complejidad de su etiología, tratamiento y evolución, se opone la simpleza de su prevención, como también paradójicamente, a la simpleza del diagnóstico situacional, se opuso el escepticismo y desconfianza de la época. Resultaba difícil de aceptar que una simple vitamina como el ácido fólico y algunos otros micronutrientes pudiesen ser considerados como factores de riesgo y prevención. Hoy, después del estudio internacional coordinado por el Medical Research Council del Reino Unido, se acepta como un hecho totalmente confirmado que la administración de ácido fólico durante el periodo periconcepcional, seis semanas antes y seis semanas después de la concepción, disminuye en 72 % el riesgo de recurrencia para una pareja que tuvo previamente un hijo con un DCTN. Un efecto menor, pero también importante, es la disminución en un cuarenta y cincuenta por ciento del riesgo de ocurrencia en la población general, cuando la mujer recibió ácido fólico diariamente como medida de prevención primaria, en familias sin antecedentes de DCTN.

Lo ignorante no quita lo valiente, y aunque se conoce muy bien el modo de absorción, los alimentos ricos en ácido fó-



lico y las vías metabólicas que sigue en el organismo humano antes y después del nacimiento, se desconoce sin embargo cómo actúa el mismo durante el cierre del tubo neural. Se sabe, sin embargo, que el ácido fólico es necesario para una apropiada síntesis de DNA. Relacionado al metabolismo del ácido fólico se ha identificado un gen para el receptor de folatos que es una proteína membranal que incorpora los folatos al interior de la célula, y además una serie de enzimas, relacionadas con la absorción de estas sustancias. Por estudios de biología molecular, se han identificado variantes génicas de una de estas enzimas, la cual transforma a los folatos de la naturaleza en una forma asequible para nuestro organismo. Esta enzima, la metilene-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), en su forma mutante más frecuente, es termolábil y tiene una actividad bastante menor, reduciendo la capacidad de transformación de los folatos ingeridos a los folatos disponibles. Estudios muy preliminares que hemos iniciado en nuestro laboratorio muestran que la frecuencia de la variante termolábil es muy frecuente en la población mexicana. Del receptor de folatos son escasos los datos existentes, en relación a variantes genéticas que afecten la capacidad de fijación de folatos por la proteína transportadora. Otros micronutrientes que se han relacionado con los DCTN son las vitaminas B6 y B12 y el zinc. Ciertos estudios sugieren que la deficiencia de los dos primeros y el exceso del último podrían considerarse como factores de riesgo para DCTN. En estudios recientes se observó una mayor frecuencia de homocigotos para la variante termolábil de la MTHFR en los casos con DCTN que en controles, sugiriendo los autores una relación entre la deficiencia enzimática y DCTN.

Muchos otros aspectos muy interesantes están siendo actualmente investigados; sin embargo, todos coinciden y nosotros estamos de acuerdo que nunca se encontrará una causa específica y única que permita una correlación causa-efecto con los DCTN, sino que tanto en los factores genéticos y ambientales mencionados, y en algunos otros que no se mencionaron, *pero fundamentalmente en ese algo más*, navega la compleja y heterogénea etiología de estas malformaciones congénitas. Sin embargo e independientemente de todo esto, la suplementación y/o fortifi-



cación de la dieta con ácido fólico debe siempre realizarse tanto en aquellas mujeres que hayan tenido un hijo con algún DCTN, como en aquellas que no. La planificación de cada embarazo debe convertirse en algo real y no en algo sólo correspondiente a estadísticas de planificación familiar. La prevención de la recurrencia, como de la ocurrencia de estas MC, es algo tangible y factible que debe estar presente en la mente de toda mujer en edad fértil, en todo médico, pero en particular en las autoridades de salud, quienes deberían implementar los mecanismos para una apropiada difusión de estos conocimientos a la población en general y a todo el personal vinculado a las áreas de la educación y la salud.

Los defectos de cierre del tubo neural son, hasta ahora, las únicas malformaciones congénitas factibles de prevención primaria, al alcance de cualquier pareja por humilde que sea su situación económica, siempre y cuando esta pareja esté debidamente informada de la importancia de planificar cada embarazo y de la fortificación o suplementación de su dieta con ácido fólico. ♦