

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL: ESTADO ACTUAL

DR. EDGARDO CORRAL S.
DIRECTOR SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.
JEFE DE UNIDAD ECOGRAFÍA PRENATAL.
HOSPITAL REGIONAL, RANCAGUA.
galocorral@gmail.com

DR. WALDO SEPÚLVEDA L.
CENTRO DE MEDICINA FETAL.
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
waldosep@hotmail.com

"It is not birth, marriage or death, but gastrulation which is truly the most important time in your life".

Lewis Wolpert, 1978

RESUMEN

Las malformaciones congénitas constituyen la segunda causa de mortalidad infantil en nuestro medio, lo cual significa que nuestro comportamiento en términos de salud pública, es muy similar a los países desarrollados. Hay malformaciones de alto costo médico social en las cuales afortunadamente se puede intervenir eficazmente con medidas de prevención primaria o secundaria. Los defectos del tubo neural son una de ellas y en el mundo curiosamente, no son muchos los países que lo hacen. Afortunadamente, Chile ha tenido una actitud pionera en América con la implementación de un programa de fortificación de harinas que ha significado una disminución cercana al 50% en las tasas de frecuencia de la enfermedad. Los mecanismos bioquímicos exactos de la prevención no están claramente descritos, pero un papel importante juega el ácido fólico en la síntesis del ADN y en el metabolismo de la metionina/homocisteína, vías metabólicas claves del neuro desarrollo inicial. Lo más importante sin embargo, es que la prevención actúa sólo para aquellos casos típicamente dependientes de la neurulación primaria y no para todos los defectos craneo encefálicos.

SUMMARY

Congenital anomalies are the second cause of infant mortality in Chile, which is similar to the findings in developed countries. The medical-social burden of some of these malformations is high, but some of them are able to undergo primary or secondary prevention. Neural tube

defects are among them and unfortunately, a global prevention is not the rule. Chile has been one of the pioneer countries with supplementation of folic acid fortification, which has resulted in a reduction in the prevalence of open neural tube defects in about 50%. The exact mechanisms involved in the prevention of open neural tube defects are not clear, but an important role has been ascribed to folic acid in the synthesis of DNA and metabolism of metionin-homocistein, key pathways for the early development of the neural tube. An important point is that fortification with folic acid only works in those defects associated with the primary neurulation and not to all cranio-encephalic defects.

Key words: Folic acid; neural tube defects, prenatal diagnosis, spina bifida, anencephaly.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (DTN)

Los defectos malformativos en general son muy frecuentes (2-15% de los recién nacidos (RN) vivos). Estos van desde los defectos enzimáticos (mutaciones no visibles al momento de nacer) hasta las grandes anomalías anatómicas incompatibles con la vida. Las malformaciones congénitas (MC) evidentes al momento del nacimiento se clasifican habitualmente en mayores y menores, de acuerdo al impacto médico-social o cosmético que ellas tengan. Las malformaciones congénitas mayores, de las cuales ya se han identificado más de 4000, ocurren con una frecuencia promedio de 2-3% de todos los RN vivos (RNV), cifras muy similares y estables en todo el mundo. Las malformaciones

ARTÍCULO RECIBIDO: 06-05-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 16-06-08

congénitas menores tienen una frecuencia del 1-2% de los RN vivos. Sólo la mitad de los defectos congénitos se encuentran presentes al momento de nacer; el resto se hará evidente durante la infancia. Alrededor de 1.500.000 casos anuales ocurren en todo el mundo y están asociados a un 10-20% de las muertes fetales. Estas cifras son aún mayores (hasta un 50%) si consideramos las anomalías de los abortos espontáneos muy precoces, lo que da cuenta de una gran selección natural aún antes de que exista evidencia clínica de embarazo.

Los registros importantes a nivel mundial no son muchos y en nuestro medio los más destacados corresponden al Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), que inició su estudio en el año 1969. De acuerdo al ECLAMC la prevalencia de malformaciones congénitas totales en Chile para el periodo 1982-1999 fue de 2.9%, que corresponde a 8.313 casos sobre un total de 288.617 nacimientos registrados. Este registro, sin embargo, está limitado sólo a 14 maternidades chilenas, las que además participaron en periodos diferentes del estudio.

La etiología de las malformaciones congénitas sigue siendo desconocida en más del 50% de los casos. Las causas poligénicas/multifactoriales aparecen como las más comunes, pero explican sólo alrededor de un 20% de ellas. Les siguen en frecuencia las causas monogénicas con un 8% y las cromosómicas con alrededor de un 6%. Las enfermedades maternas, infecciones congénitas y medicamentos explican sólo alrededor de un 5%. Algunos autores han mostrado cifras algo diferentes, estableciendo como etiología de los defectos congénitos un 20% para los desórdenes mendelianos, un 10% para los desórdenes cromosómicos y un 65% para las causas multifactoriales y desconocidas.

La maternidad segura es una condición ideal pero inexistente, pues el proceso reproductivo en sí conlleva una cantidad de pasos de tal complejidad que es imposible asegurar un resultado perfecto. Más aún, este proceso es en opinión de muchos especialistas en reproducción, altamente ineficiente por la cantidad de pérdidas con aberraciones asociadas que se producen en las primeras etapas post fecundación. La OMS ha desplegado grandes esfuerzos por lograr que todos los índices de salud estén en permanente superación, pero las condiciones locales de cada región del mundo y las estructuras genéticas muestran tal fuerza que la prevalencia de las MC son cada vez más importantes como causa de mortalidad infantil.

Las condiciones y características genéticas de cada individuo son aún muy difíciles de manipular para disminuir la frecuencia de algunas enfermedades. Sin embargo, se pueden establecer modificaciones del medio ambiente, vale decir, mejorar las condiciones sanitarias, yodación del agua, cambios nutricionales, apoyo al cuidado prenatal, inmunizaciones, disminución del consumo de drogas o medicamentos, etc. Es probable entonces que ocurran cambios en el mediano plazo con las frecuencias de algunas enfermedades congénitas, si se logra modificar universalmente el consumo de algunas vitaminas involucradas en algunas MC (1).

En nuestro país, encuestas publicadas el año 2004 muestran que el

80% de un grupo de puérperas sabe que es necesario tomar vitaminas en el embarazo, pero sólo un 47% ha oído hablar del ácido fólico y un 20% sabe que previene algunas malformaciones congénitas. Esta información la recibieron mayoritariamente de las matronas (34%), un 28% de los medios de comunicación y sólo en un 20% de parte de los médicos. La encuesta además muestra que sólo un 2,6% de estas puérperas consumieron el ácido fólico como lo señala la norma nacional, aunque un 50% consumía los dos panes diarios recomendados. Peor aún es el conocimiento sobre la aplicación de la norma por parte de los profesionales (médicos y matronas). Sólo la aplican el 25%; un 9% de ellos no conocen la utilidad del ácido fólico y por lo tanto nunca la indican. Es decir, pese a la gran cantidad de información publicada, el equipo médico desconoce la utilidad de la vitamina y la población en riesgo de embarazo carece de información suficiente sobre las medidas de prevención de malformaciones congénitas (2).

Toda mujer en edad fértil debe planificar seriamente su embarazo, incluyendo el consejo genético prenatal para aquellos casos de enfermedades hereditarias. Sólo así se pueden prevenir algunas graves enfermedades discapacitantes como los defectos del tubo neural (DTN). El 90-95% de los casos ocurren en familias sin historia previa, pero se puede disminuir en más del 50% su ocurrencia con medidas de prevención primaria como los aportes periconcepcionales de ácido fólico, situación que ya ha sido demostrada en varios países y también en Chile (3-5).

En Chile ocurren alrededor de 260.000 nacimientos por año, con una tasa de natalidad de 17,2 /1.000 habitantes para el año 2.000, y con más del 99% de atención profesional del parto. Las tasas de mortalidad infantil (mortalidad en menores de un año por cada 1.000 RN vivos) van en brusco descenso los últimos 30 años, con tasas de 79/1.000 RN vivos en 1970, a tasas menores de un dígito a partir de la década del 2.000. Así, en Chile, las MC tienden a ocupar los primeros lugares dentro de las causas de mortalidad infantil, al igual que en los países desarrollados cuando se alcanzan cifras de mortalidad infantil menores de 10/1.000 RN vivos.

Esta disminución de la mortalidad infantil es uno de los indicadores más importantes en la evaluación del desarrollo de un país, pues reflejan principalmente el control efectivo de enfermedades como las diarreas, infecciones, malnutrición y otras propias de países subdesarrollados. Sin embargo, a pesar que la frecuencia de MC se ha mantenido más o menos estable en las últimas décadas, su importancia relativa como causa de mortalidad infantil en nuestro país, se ha elevado de un 4% a un 33%, entre el año 1970 y el año 2.000.

De todas las malformaciones descritas, los DTN clásicos (acranea/anencefalia, espina bífida, cefalocelo e iniencefalia) corresponden al grupo más frecuente de malformaciones estructurales después de las cardiopatías congénitas. Los DTN tienen hoy día una incidencia muy variable en todo el mundo, pues dependen de la raza, región geográfica, posibilidad de interrupción del embarazo y aplicación de pro-

gramas de fortificación de alimentos con ácido fólico. Estos defectos tienen un riesgo de recurrencia de 3-5% para un segundo embarazo o si uno de los progenitores es portador de este tipo de defecto.

Desconocer la mayor parte de los factores ambientales y genéticos que están involucrados en la etiología de las malformaciones significa que sólo un pequeño porcentaje de los defectos congénitos pueden ser prevenidos primariamente. El caso de los DTN, junto con el síndrome alcohólico fetal, son algo diferentes, por cuanto al modificar algunos factores dietéticos parcialmente conocidos como eliminar la ingesta de alcohol y aumentar el consumo de ácido fólico, se podría disminuir el riesgo de aparición de un 50-75% de los casos sólo con medidas de prevención. Sin embargo, aunque estas cifras son conocidas ampliamente en el ambiente epidemiológico desde hace dos décadas, aún no han sido consideradas seriamente por todo el mundo político sanitario y se siguen postergando medidas de prevención para estos defectos en muchas partes del mundo.

Actualmente la frecuencia al nacer de los DTN varía ampliamente de población en población (0,5-60/10.000 RN vivos) de acuerdo a condiciones geográficas, tiempo y características demográficas especiales, pero principalmente por los programas de fortificación de alimentos con ácido fólico, las unidades de diagnóstico prenatal y la posibilidad de interrupción del embarazo. En los EE.UU., la prevalencia varía de 4-10/10.000 RN vivos, con una gradiente que aumenta la frecuencia desde el oeste hacia el este y del norte al sur. Dentro de los EE.UU., Carolina del Sur históricamente ha reportado mayores tasas de prevalencia al nacer, aproximadamente el doble que el promedio nacional. Sin embargo, estas tasas han caído dramáticamente en la región con la introducción de campañas agresivas de suplementación periconcepcional de vitaminas y ácido fólico. En California la prevalencia reportada es mayor para los grupos hispanos (1,1/1.000), es baja para negros y asiáticos (0,75/1.000) e intermedia para caucásicos no hispanos (0,96/1.000). Algunos estudios de hispanos-mexicanos residentes en EE.UU. han reportado que el riesgo para DTN es mayor en la descendencia de mujeres que nacieron en México que para aquellas que nacieron en EE.UU. Sin embargo, otros estudios no muestran diferencias.

En Canadá la sugerencia de suplementación con ácido fólico a partir del año 1994 no tuvo ninguna repercusión en las tasas de frecuencia. Sin embargo, la fortificación de granos que fue mandatoria a partir del año 1998 disminuyó las tasas de ocurrencia y la severidad de los sobrevivientes en forma notable. Un estudio poblacional reciente demostró diferencias importantes al comparar los periodos pre y post fortificación (1993-2003). Se observó un total de 2.446 sujetos con DTN de un total 1,9 millones de nacimientos. La prevalencia de DTN disminuyó de 1,58/1.000 RN antes de la fortificación, hasta 0,86 / 1.000 RN durante el periodo de fortificación total, con una reducción del 46% (95% intervalo de confianza, 40 a 51). La magnitud de la disminución fue proporcional a la tasa basal pre fortificación para cada provincia. La reducción observada fue mayor para espina

bífida (disminución del 53%) que para anencefalia y encefalocele (disminuciones del 38% y 31% respectivamente) (6).

El amplio rango de prevalencia total (RN vivos más fetos muertos) en los diversos países es característico de los DTN, estimándose que cada año unos 300.000-500.000 niños se ven afectados por este trastorno en todo el mundo. Sólo en los EE.UU. nacen cada año entre 2.500-3.000 niños con DTN y constituyen el 1% de todas las muertes neonatales. A esto hay que agregar además unos 1.500 embarazos que son interrumpidos electivamente por estas causas. Pero lo más significativo es que las campañas de educación para estimular el consumo de ácido fólico como suplemento a las comidas no logra superar el 30% de las mujeres en riesgo de embarazo. En Argentina y Brasil la frecuencia es de 20-30/10.000 RN vivos, respectivamente (7, 8).

Los datos nacionales y regionales están restringidos casi exclusivamente a las publicaciones del ECLAMC, que incluye a todos los RN vivos y muertos mayores de 500 g (excepto en el periodo inicial, 1967-1978, que sólo registraba RN vivos). Sin embargo, este registro incluye tanto a los DTN aislados como asociados a otras MC en el mismo niño. Para todo el periodo 1982-1999 las tasas del ECLAMC-Chile fueron de 17/10.000 RN, significativamente mayores que las del resto de los hospitales latinoamericano, que fueron de 14,8/10.000 RN, aunque antes el año 1974 las tasas nacionales eran significativamente menores que las del resto del ECLAMC.

La incidencia nacional pre fortificación, considerando todos los hospitales del ECLAMC, presenta frecuencias más elevadas en los hospitales de Rancagua, Concepción y José Joaquín Aguirre, que varían de 10-30/10.000 RN. En Chile, por lo tanto, nacían alrededor de 200-400 niños por año con estos defectos, y además no está permitida la interrupción voluntaria del embarazo por esta causa. Luego de cinco años de aplicado el programa de fortificación de harinas en nuestro país, se ha reportado una disminución global que fluctúa entre el 38% y el 80% aproximadamente, dependiendo de datos de nivel regional o de publicaciones internacionales del ECLAMC. La incidencia actual fluctúa entre 5-10/10.000 RN, dependiendo de la región de estudio y siendo esta disminución más importante para espina bífida que para anencefalia. La prevalencia al nacer de los DTN en todo el mundo está fuertemente influenciada tanto por los programas de fortificación de alimentos como por la disponibilidad de diagnóstico prenatal y la terminación electiva del embarazo. Pero en nuestro medio las disminuciones de frecuencia después del año 2000, sólo pueden ser atribuidas a las medidas de fortificación de las harinas con ácido fólico (9, 10).

Los DTN son usualmente eventos esporádicos y sólo en raras ocasiones (<15%) resultan de defectos cromosómicos, desórdenes genéticos simples o condiciones predisponentes familiares (la diabetes pre-gestacional aumenta de 2-10 veces el riesgo de malformaciones del SNC, incluyendo los DTN). La recurrencia de los DTN también es mayor en algunas poblaciones y grupos raciales o entre familiares de afectados que en la población general. Las estimaciones de riesgo de recurrencia

varían entre 3-5%, dependiendo de la diferente población analizada, y aumentan hasta un 10% cuando hay dos hijos previos afectados. Esto quiere decir que si la prevalencia al nacer (riesgo absoluto) es de 1 / 1.000 (= 0,1%) para cierta región y familia, y el tener un hijo previo con esta anomalía aumenta de 0,1 al 4% (= 40 / 1.000), esto significa un aumento del riesgo de 40 veces. Estos aspectos hablan en favor de la predisposición genética de los DTN. En las áreas geográficas de alta prevalencia también hay diferencias marcadas según el nivel socio-económico, donde existe una gradiente de clase social inversa, es decir, a menor ingreso económico, mayor riesgo de tener un hijo con DTN, lo que implica la presencia de un factor ambiental involucrado (11,12).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

La evidencia general señala, como ya se mencionó, a factores genéticos y ambientales asociados a la ocurrencia de los defectos congénitos. Desde el punto de vista genético, se han descritos algunos pocos casos de DTN asociados a alteraciones cromosómicas, como las trisomías 13 y 18 ó algunas que involucran al cromosoma 21 (13-15). Algunos DTN también han sido asociados con síndromes genéticos polimalformativos autosómicos recesivos, como los síndromes de Meckel-Gruber, Joubert, Jarcho-Levin, asociación Schisis y el síndrome Walker-Warburg (o síndrome HARDE = Hydrocephalus, Agyria, Retinal Dysplasia, Encephalocele). También se ha encontrado en enfermedades de carácter monogénico, sin asociarse a otros defectos cuando se producen como defectos aislados, pero su patrón de herencia en una o más familias afectadas sugiere que el defecto puede ser causado por el mismo gen. Una publicación de nuestro grupo con 144 casos de DTN abierto establece que existe un desorden cromosómico subyacente en un 14% de los fetos con céfalocele, en un 9% de los fetos con espina bífida y sólo en un 2% de los fetos con cranea/anencefalia o iniencefalia (16).

Hasta el momento, se han descrito varios factores de riesgo ambiental asociados a la aparición de DTN, incluyendo el estado socio-económico, plomo en la dieta o en el agua, virus de la influenza, exposición a altas temperaturas en la etapa embrionaria, ocupación de los padres, obesidad materna y calidad de la nutrición materna. Últimamente existe fuerte interés por relacionar otros nutrientes con los DTN, apareciendo publicaciones que vinculan estos defectos con los niveles de vitamina B12, mioinositol, zinc y los niveles de glucosa (17-25). Existen además otros factores de riesgo individual relacionados, como el consumo de drogas, ácido retinoico, alcohol, tratamiento anti-epiléptico (ácido valproico y carbamazepina), diabetes mellitus (el potencial teratogénico está bien establecido y aumenta el riesgo de malformación del SNC de 2-10 veces; la diabetes gestacional no parece estar asociada con un aumento significativo del riesgo para DTN), rubéola, hipertiroidismo materno, talasemias, periodo intergenésico corto, gestaciones múltiples, edad materna avanzada o precoz, stress psico-social, etc. Pero sin duda que el factor más importante de todos es el consumo periconcepcional de ácido fólico, lo que podría explicar

entre otras cosas, la mayor incidencia al nacer en los meses de verano, es decir embarazos concebidos en épocas de invierno con insuficiente aporte de vitaminas de origen vegetal.

METABOLISMO DE LOS FOLATOS

Aunque las vías metabólicas del ácido fólico son bastante conocidas, pues interviene en la síntesis del ADN, y por lo tanto en la duplicación celular de las primeras etapas del embrión y en la metilación de la regulación génica, el efecto último en el cierre del tubo neural no ha sido aún descubierto (Figura 1). El ácido fólico es la formulación sintética del folato natural, es más estable y mejor metabolizado. Un miligramo de folato natural equivale al consumo de 0,5 mg de ácido fólico. Los niveles normales de folatos séricos varían de 6-20 ng/ml; valores bajo los 5 ng/ml se consideran en situación deficitaria y de riesgo para la aparición de DTN. Los niveles medidos en eritrocitos se consideran un mejor reflejo del status fólico del paciente y se consideran valores normales entre 150-640 ng/ml.

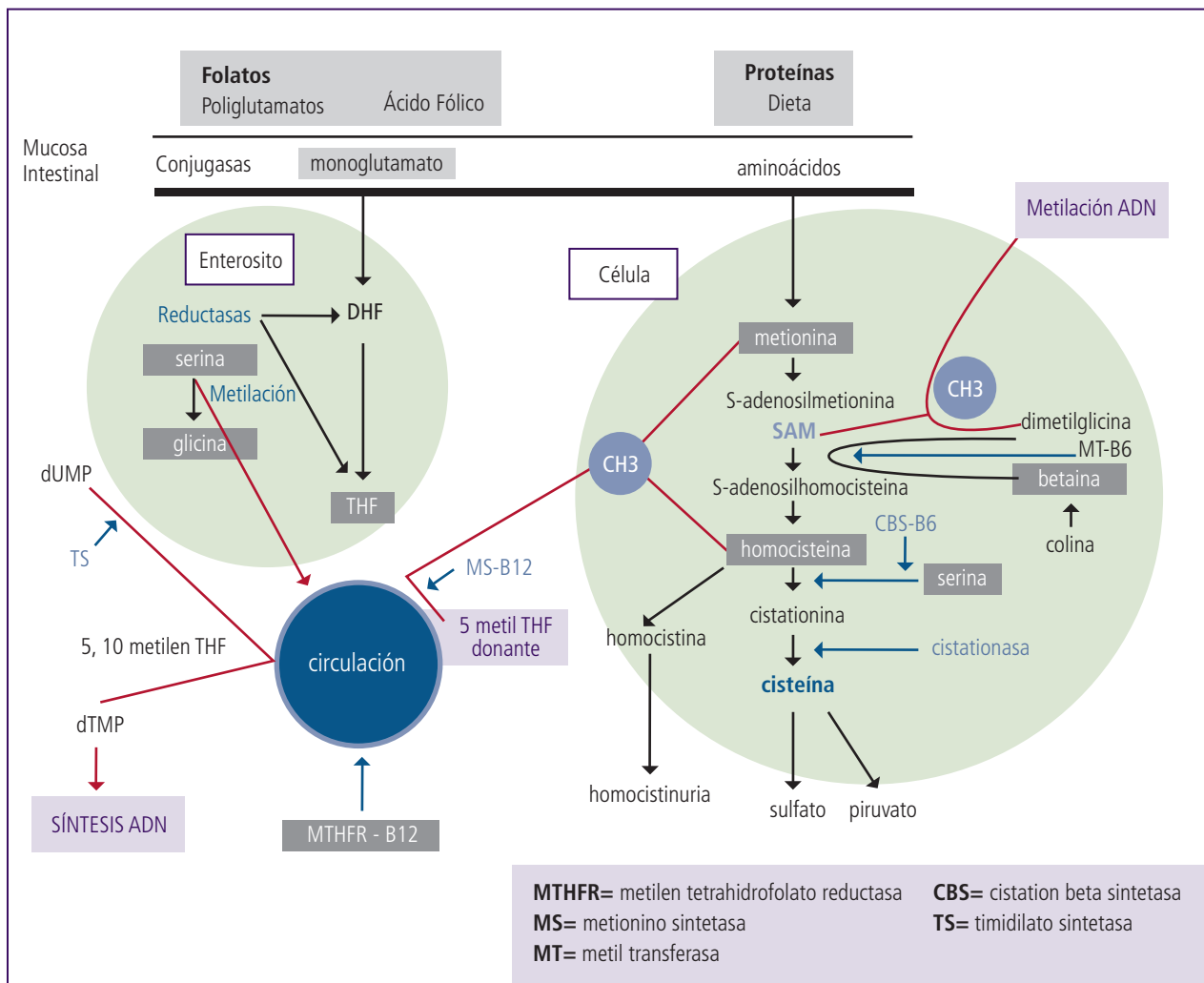
El primer paso del metabolismo celular de los folatos es la unión al receptor y transportador celular. El gene del receptor se encuentra ubicado en el cromosoma 11q13 y este codifica para una proteína de membrana que liga al metabolito activo de los folatos, el 5 metil THF. Defectos en el gen de este receptor producen mutaciones letales en algunas cepas de ratón. Estos receptores se ubican en caveolas de membrana donde secuestran el metabolito para transportarlo al interior de la célula. Luego el 5 metil THF es liberado y la caveola retorna a la superficie de la membrana celular para reiniciar el ciclo.

Los metabolitos activos del folato participan de varios procesos celulares cruciales, algunos de ellos distribuidos ampliamente en vías metabólicas que involucran la síntesis de purinas y timidinas para el ADN. Los folatos también son necesarios para el transporte de grupos metilos para la síntesis de aminoácidos. En el ciclo de la metionina-homocisteína un grupo metilo se agrega a la homocisteína por la metionina sintetasa. Un bajo nivel de esta enzima puede ser un paso limitante de esta vía metabólica de los folatos en algunas mujeres. Una suplementación con folatos podría llevar a la compensación de este defecto. Las madres de niños con DTN tienen incrementados los niveles séricos de homocisteína y una reducción del 22% en los niveles séricos de folatos.

ANOMALÍAS DEL POLO CEFÁLICO Y LA COLUMNA

Los DTN pueden variar desde los defectos asintomáticos con bajo grado de complicación clínica, como la espina bífida oculta (separación parcial del arco vertebral, sin daño medular y cubierta de piel), hasta malformaciones extensas incompatibles con la vida, como la anencefalia y la cráneo-raquisquisis, pasando por situaciones intermedias que comprometen el proceso de neurulación primaria y/o las envolturas mesenquimáticas que le acompañan. El tubo neural, en rigor, sólo da origen al sistema nervioso central (SNC) y a la médula espinal, pero el

FIGURA 1. METABOLISMO DE FOLATOS, METIONINA - HOMOCISTEÍNA



Tomado de: Corral E, Sepúlveda W. Defectos Congénitos del tubo neural 2006. Rancagua Ediciones Taller DOS.

defecto clínico más llamativo es la falta de desarrollo de las estructuras protectoras envolventes, como son la columna vertebral y el cráneo. Esto ha llevado por años a una confusión en la clasificación general por cuanto en algunas ocasiones el tubo neural anterior se diferencia y cierra completamente, siendo las envolturas mesenquimáticas (neurocráneo) las que no se constituyen adecuadamente (acránea), originando como consecuencia la destrucción del componente neural (anencefalia). En otras palabras, cuando hablamos de acránea está comprometido primariamente el continente óseo y en la anencefalia el compromiso es del contenido neural.

Durante la cuarta semana del desarrollo algunas células desprendidas de las crestas neurales migran hacia la región craneofacial, donde se asocian con el epitelio ectodérmico para empezar a diferenciarse. Este ecto-mesénquima originado en las crestas neurales formará casi

todo el esqueleto y el conjuntivo facial (huesos de la cara y bóveda craneana) y pueden interactuar anormalmente con el tubo neural propiamente tal (encéfalo anterior) para generar finalmente un defecto de cierre mixto. En la futura cabeza, estas células pre esqueléticas de la cresta neural reciben información inductiva de niveles que van desde el tubo neural mismo y también de la región de su destino final. Las interacciones inductivas recíprocas entre las regiones encefálicas del tubo neural y el mesénquima suprayacente inducen la formación de los huesos membranosos del neurocráneo (frontal, parietal y la porción superior o escama del occipital) a partir de varios puntos de osificación membranosa. Estos darán origen a los huesos de la calota (calvario) por separado y pueden estar asociados con la génesis de algunos subtipos de acránea. Por lo tanto, muchas de estas anomalías congénitas verdaderamente constituyen defectos mixtos del polo cráneo encefálico y no específicamente DTN (26).

A nivel de la columna vertebral los primordios cartilaginosos del mesodermo somítico darán origen por fusión a una vértebra. El cuerpo vertebral deriva de las porciones ventromediales del esclerótomo de aquellos pares de somitas que rodean la notocorda y sirven de piso para la médula espinal. Los arcos neurales se originan en las células esclerotomales laterales, se fusionan a ambos lados con el cuerpo y por encima con los otros arcos neurales para formar un techo protector de la médula espinal. Estos eventos comienzan con la inducción mediada por el Sonic hedgehog (Shh) (proveniente de la notocorda) sobre el somita inicial para formar el esclerótomo. Bajo la influencia continua del Shh la porción ventromedial del somita formará el cuerpo vertebral. La formación de los arcos neurales, sin embargo, depende de la inducción de la placa del techo del tubo neural mediada por la expresión de los genes Pax-9 y del gen Msx-2 que contiene un homeobox, el cual guiará a las células del esclerótomo lateral para que formen el arco neural. En resumen, también aquí algunos DTN no son exclusivamente neurales y pudieran ser primariamente defectos de cierre de las estructuras mesenquimáticas envolventes, las que a su vez dependen inicialmente de sus inductores neurales. Por lo tanto, sobre estas bases embriológicas se debería establecer una caracterización clínica más detallada de los denominados DTN al nacer.

La bóveda craneana, a su vez, puede estar ausente sólo en la parte superior (merocránea) o comprometer completamente a los frontales, parietales y la porción superior del occipital (holocránea). La cubierta de piel es otra diferencia que se puede encontrar en estos defectos. Algunos RN presentan ausencia completa de piel a partir del reborde del piso de la bóveda craneana, con exposición de un escaso remanente encefálico cubierto por tejido conjuntivo laxo, mientras que otros presentan una envoltura de cuero cabelludo muy delgada que encierra casi todo el encéfalo residual, constituido este último por un tejido glial desorganizado y pobremente vascularizado. Habitualmente, cuando existe cuero cabelludo bien diferenciado, esta piel se acompaña de estructuras óseas subyacentes, lo que hace sospechar que algunos de estos casos pudieran ser encefaloceles centrales, que mantienen parte del encéfalo bajo una bóveda craneana aplastada como hemos comprobado en algunas autopsias.

Hemos descrito y publicado una clasificación más amplia, definida genéricamente como defectos congénitos cráneo encefálico (DCCE). Ésta considera la totalidad de defectos del polo cráneo encefálico, incluyendo las envolturas óseas por una parte y también las características del defecto encefálico. Así las craneas pueden presentarse solas, con o sin encéfalo (tipo A), asociadas a otros DTN (tipo B), también pueden encontrarse junto a otras anomalías mayores distantes (tipo C) y finalmente pueden estar asociadas a una banda amniótica con compromiso regional solamente (tipo D). Los resultados de un estudio regional reciente muestran que existe disminución global de los defectos cráneo-encefálicos si se comparan los periodos pre y post fortificación de harinas con ácido fólico, pero estas disminuciones sólo son significativas para los subgrupos clásicamente definidos como DTN (A y B) (27).

La espina bífida va desde la lesión oculta, que puede ocurrir en cerca del 5-25% de la población general, hasta la raquisquis. La espina bífida oculta consiste en general en un pequeño defecto de cierre del arco vertebral posterior cubierta por piel, el que se puede diagnosticar exclusivamente por medios de imágenes. Generalmente ubicado a nivel de la quinta vértebra lumbar o primera vértebra sacra, contiene todos los elementos neurológicos indemnes para una completa y adecuada función sensitivo-motora. En el otro extremo está la abertura completa de todos los arcos vertebrales posteriores con exposición de toda la medula espinal, como es el caso de la raquisquis, enfermedad incompatible con la vida. Las disrafias abiertas o manifiestas son las que clásicamente observamos en clínica como el meningocele o mielomeningocele y las disrafias cerradas u ocultas, presentan cubierta de piel normal y son en general hallazgos en exámenes de imágenes.

Los trastornos en los niños que sobreviven con espina bífida abierta incluyen la incontinencia urinaria y/o rectal, trastornos motores y sensitivos severos y dificultades de aprendizaje. Estos varían de extremos a leves, pero suelen ser severos, según la ubicación de la anomalía, su tamaño, la gravedad del daño al tejido neural y la magnitud de la hidrocefalia concomitante. Estos defectos son variables en su lugar de ocurrencia, tamaño y compromiso de estructuras nerviosas, y se pueden dar todas las magnitudes y ubicaciones imaginables a lo largo del tubo neural. Sin embargo, estas lesiones a menudo ocurren en la región lumbo-sacra (70%) y en el 95% de los casos se asocian con anomalías cerebrales como la malformación de Arnold-Chiari II, que consiste en la elongación del tronco cerebral posterior con desplazamiento de la parte inferior del vermis cerebeloso hacia el foramen magno. Sin embargo esta presentación clínica no va más allá del 17% y de ellos la mayor parte de los síntomas desaparecen después de instalar la válvula derivativa, quedando sólo un pequeño grupo que requiere tratamiento del Chiari propiamente tal, complicación que finalmente termina con la vida de estos niños por trastornos de la respiración de origen central. En los casos de espina bífida abierta quística, es decir con cubiertas, el 75% son mielomeningoceles y el 20% son meningoceles (28, 29).

Un 60-80% de los cefaloceles son de ubicación occipital y cerca del 50% se acompañan de hidrocefalia. La ausencia de cerebro en el saco herniado es el signo pronóstico más favorable. En el cefalocele, el pronóstico depende de la asociación con otras malformaciones y del tamaño y contenido del defecto. Un trabajo de seguimiento reportó una mortalidad global de un 30% y en la mitad de los niños se encontraron otros defectos mayores como labio/paladar hendido, mielomeningocele, agenesia del cuerpo caloso, porencefalia y enfermedades cardiacas complejas. La supervivencia de los defectos anteriores (frontales) ha sido reportada sobre el 80% y en los posteriores (occipitales) un 50%, lo que depende de otras anomalías más que de la incapacidad de reparar el defecto craneal. Los niños con defectos inoperables mueren dentro de los seis meses. En el seguimiento de largo plazo, un 48% de los niños con meningocele craneano fueron totalmente normales, compa-



Figura A: Anencefalia.



Figura B: Cefalocele y acrania por bridas amnióticas.



Figura C: Cefalocele.



Figura D: Mielomeningocele.



Figura E: Cráneo-Raquisquisis.



Figura F: Iniencefalia apertus.

rados con sólo un 4% de los encefaloceles (30-32).

En cuanto a la incidencia al nacer de cada uno de los DTN, la mayoría de las estadísticas publican un predominio de acránea/anencefalia, con casi un 50% del total. Sin embargo, en nuestro medio regional, cuya frecuencia de DTN total era de 32/10.000 RN en el periodo 1982-1999, el 51% de los DTN correspondían a espina bífida y sólo un 35% a fetos acráneos y algo muy similar se observa para el periodo 1982-2003. Lo mismo se observa en una publicación de 80 casos notificados para igual periodo en el Servicio Metropolitano Occidente, con alrededor de 45.000 partos, donde el 54% corresponden a mielomeningoceles y sólo un 29% a fetos acráneos (33, 34).

En resumen, la mayoría de los DTN siguen un patrón multifactorial de transmisión desconocido, con interacción de múltiples genes y factores medio ambientales, tal como la gran mayoría de los defectos congénitos. Esto quiere decir que el defecto obedece a una predisposición genética, causada por uno o varios genes, y es desencadenada en su expresión fenotípica por un factor ambiental (por ejemplo, deficiencia de folatos). Este es uno de los defectos más invalidantes y de mayor costo médico-social. Pero lo más importante es que muy pocas enfermedades pueden ser prevenidas con tanto impacto con una sola y sencilla medida, como es la fortificación de alimentos con ácido fólico, para muchos una de las drogas del siglo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rhode A. Reunión Medica Latinoamericana. Suplementos vitamínicos y embarazo. Mayo 16-18 2001. Cancún, México.
2. Pardo R, Lay-Son G, et al. Conocimiento sobre ácido fólico que tienen las mujeres púerperas en Santiago de Chile. XLIV Congreso Chileno de Pediatría. Resúmenes, Sección Genética. Pág. 58, 62.
3. Cortés F. Prevención primaria de las malformaciones congénitas. Rev Med Clin Condes 2007;18:338-343.
4. Cortés F, Mellado C, Hertrampf E, et al. Frecuencia de los defectos de cierre del tubo neural en las maternidades públicas de Santiago durante el año 1999. Rev Med Chile 2001;129:277-284.
5. López-Camelo J, Orioli I, da Graca Dutra M, et al. Reduction of birth prevalence rates of NTD after folic acid fortification in Chile. Am J Med Genet 2005;135A:120-125.
6. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. N Engl J Med 2007;357:135-142.
7. National Birth Defects Prevention Network. Congénital malformations surveillance report. Teratology 1997;56:116-175.
8. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems – ICBDMs. "Congenital malformations worldwide. A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems". Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1991.
9. Nazer J, López-Camelo J, Castilla E. ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos del tubo neural en Chile y en Latinoamérica. Rev Med Chile 2001;129:531-539.
10. David G. McLone. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. Childs Nerv Syst 2003;19:537-539.
11. Toriello HV, Higgins JV. Occurrence of neural tube defects among first-second and third degree relatives of probands: Results of a United States study. Am J Med Genet 1983;15:601.
12. Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: Clues from epidemiology. Am J Epidemiol 1982;115:538-548.
13. Holmes LB, Driscoll S, Atkins L. Etiologic heterogeneity of neural tube defects. N Engl J Med 1976;294:365-369.
14. Flannery DB, Khaler SG. Neural tube defects in trisomy 18. Prenat Diagn 1986;6:97-99.
15. Moore CA, Harman JP, Padilla LM, Castro VB, Weaver DD. Neural tube defects and omphalocele in trisomy 18. Clin Genet 1988;34:98-103.
16. Sepúlveda W, Corral E, Ayala C, Be C, Gutiérrez J, Vasquez P. Chromosomal abnormalities in fetuses with open neural tube defects: prenatal identification with ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23:352-6.
17. Sever LE. Epidemiological aspects of neural tube defects. In: Crandall BF, Brazier MAB (Eds): "Prevention of Neural Tube Defects." London: Academic Press, 1978, pp 75-89.
18. Bound JP, Harvey PW, Francis BJ, Awwad F, Gatrell AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control study. Arch Dis Child 1997;76:107-112.
19. Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, Cocian T. Maternal flu, fever, and the risk of neural tube defects: a population-based case-control study. Am J Epidemiol 1994;140:244-255.
20. Milunsky A, Ulciclas M, Rothman, et al. Maternal heat exposure and neural tube defects. JAMA 1992;268:882-885.
21. Blatter BM, Roelveland N, Zielhuis GA, Mullaart RA, Gabreels FJM. Spina bífida and parental occupation. Epidemiol 1996;7:188-193.
22. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect –

affected pregnancies among obese women. JAMA 1996;275:1093-1096.

23. Medical Research Council Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 1991;338:131-137.

24. Groenen PM, Peer PG, Wevers RA, et al. Maternal myoinositol, glucose, and zinc status is associated with the risk offspring with spina bifida. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1713-1719.

25. Shaw GM, Quach T, Nelson V, et al. Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. Am J Clin Nutr 2003;78:972-978.

26. Larsen W. Human Embryology. Third edition. Cap. 12. Development of the head, neck, eyes and ears. pp 355-357.

27. Corral E, Moreno R, Pérez G, Ojeda ME, Valenzuela H, Reascos M, Sepúlveda W. Defectos congénitos cráneo-encefálicos: variedades y respuesta a la fortificación de la harina con ácido fólico. Rev Méd Chile 2006;134:1129-1134.

28. Laurence KM. The effect of early surgery for spina bifida cystic on survival and quality of life. Lancet 1974;1:301-304.

29. Acuña JM, Vargas AM: "Intervención fetal". En Obstetricia de Alto Riesgo. Cifuentes R. Cuarta Edición. 1995.

30. Brown MS, Sheridan-Pereira M. Outlook for the child with a cephalocele. Pediatrics 1992; 90:914-919.

31. Diebler C, Dulac O. Pediatric Neurology and Neuroradiology. Berlin, Springer-Verlag 1987, 51-57.

32. Sahid S, Sepúlveda W, Dezerega V, Gutiérrez J, Rodríguez L, Corral E. Iniencephaly: prenatal diagnosis and management. Prenat Diagn 2000;20:202-205.

33. Moreno R, Ojeda ME. Prevención y frecuencia de los defectos del tubo neural. Rev Soc Med VI Región 2003;2:482-486.

34. Tellerías L, Alvarado C, Sanz P, Dañobeitia K, Figueroa J, Contreras J, Cordero F. Defects in the closing of neural tube in the west metropolitan health service: years 1998-1999 and 2000. Bol Hosp "S J de Dios" 2003;50:19-22.