



Revista Colombiana de Obstetricia y
Ginecología

ISSN: 0034-7434

rcog@fecolsog.org

Federación Colombiana de Asociaciones de
Obstetricia y Ginecología
Colombia

Suárez-Obando, Fernando; Ordóñez-Vásquez, Adriana; Zarante, Ignacio
DEFECTOS DEL TUBO NEURAL Y ÁCIDO FÓLICO: PATOGENIA, METABOLISMO Y
DESARROLLO EMBRIOLÓGICO. REVISIÓN DE LA LITERATURA
Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 61, núm. 1, 2010, pp. 49-60
Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195215352007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



ARTÍCULO DE REVISIÓN

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL Y ÁCIDO FÓLICO: PATOGENIA, METABOLISMO Y DESARROLLO EMBRIOLÓGICO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Neural tube defects and folic acid: pathogenesis, metabolism and embryological development. A literature review

Fernando Suárez-Obando, M.D., Adriana Ordóñez-Vásquez, M.Phil.*, Ignacio Zarante, M.D., MSc**

Recibido: octubre 6/09 – Aceptado: marzo 8/10

RESUMEN

Introducción: el uso del ácido fólico preconcepcional para la prevención de los defectos del tubo neural (DTN), es una medida de gran impacto en la salud pública. El objetivo de esta revisión es describir el modelo de desarrollo embriológico de los DTN y los mecanismos por los cuales el ácido fólico disminuye su prevalencia.

Metodología: se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos MEDLINE/PubMed, OVID, LILACS y SciELO de las cuales se seleccionaron los artículos que permitieran reconstruir la fisiopatología de la enfermedad, incluyendo la embriología y la presentación clínica y destacando el papel del ácido fólico en la proliferación celular y en el proceso de neurulación.

Resultados: se presenta la fisiopatología de los DTN y se describe la relación entre la disminución de la concentración de ácido fólico y la neurulación fallida.

Conclusiones: el modelo propuesto es útil para entender el desarrollo de los DTN y se resalta el efecto del consumo de ácido fólico sobre la salud materno-fetal.

Palabras clave: defectos del tubo neural, ácido fólico, regulación del desarrollo de la expresión génica, malformaciones del sistema nervioso.

SUMMARY

Introduction: using preconceptional folic acid for preventing neural tube defects (NTD) is a recommendation having a great impact on public health. This review was aimed at describing an NTD embryological development model and the mechanisms by which folic acid reduces such malformation's prevalence.

Methodology: a systematic search was made of medical literature related to folic acid deficiency and NTD pathogenesis. A search was done in MEDLINE, using PubMed, OVID, LILACS and SciELO. The selected papers led to modelling the disease's physiopathology from embryology to clinical presentation, highlighting folic acid's role in cell proliferation and neurulation.

Results: the physiopathological model of NTD is presented as well as the relationship between decreased folic acid concentration and neurulation failure.

* Grupo Ácido Fólico (GAF), Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7ª N° 40-62, edificio 32. Bogotá (Colombia). Correo electrónico: fernando.suarez@javeriana.edu.co

Conclusions: this model should serve as a means of understanding the disease's development, highlighting folic acid consumption's impact on foetal and maternal health.

Key words: neural tube defects, folic acid, gene expression regulation, nervous system malformation.

INTRODUCCIÓN

La disminución en la prevalencia de los defectos del tubo neural (DTN), por la suplencia preconcepcional de ácido fólico (AF), es trascendental en la prevención de malformaciones congénitas.¹ La asociación entre el desarrollo de los DTN y la carencia de AF fue sugerida inicialmente en 1960,² pero la primera evidencia sobre la relación entre los micronutrientes y la prevención de los DTN se publicó en 1981.³ Por ejemplo, la publicación de Smithells y colaboradores demostró que la distribución geográfica y poblacional de las enfermedades se explicaba por factores nutricionales y no por factores genéticos exclusivos de una comunidad. Además, las recomendaciones sobre la suplencia preconcepcional de AF y la prevención de los DTN tienen suficiente soporte epidemiológico para ser una recomendación de aplicación clínica; sin embargo, muchas mujeres no conocen aspectos básicos nutricionales de la gestación,^{4,5} sus condiciones socioeconómicas no permiten una nutrición adecuada⁶ o no tienen acceso a información sobre nutrición preconcepcional.⁷ Por tanto, los servicios de salud deben conocer los aspectos nutricionales relacionados con el embarazo y discutir esta información durante la asesoría a las parejas.

De otro lado, se estima que la prevalencia de las formas más comunes de los DTN (anencefalia y espina bífida) es de 300.000 casos al año en el mundo⁸ y, aunque las prevalencias varían entre países, se evidencia, desde hace dos décadas, un declive en las frecuencias de los DTN, principalmente en los países desarrollados.⁹ Adicionalmente, a pesar de que la disminución de los DTN también se relaciona con la interrupción del embarazo luego de la detección ecográfica y los niveles de α -feto proteína,¹⁰ su

reducción se debe principalmente al consumo de AF. Por ejemplo, la prevalencia de los DTN en Seattle EE.UU. fue de 5 por 10.000 entre 1981 y 1982, aminorándose a 0,5 por 10.000 nacimientos en 2001 mientras que la prevalencia en Inglaterra y Gales pasó de ≈ 38 por 10.000 nacimientos a 1,4 por 10.000 nacimientos desde 1997. En ambos casos, el descenso estuvo relacionado con la fortificación de alimentos de consumo masivo con AF.^{11,12} En Argentina, luego de la fortificación de la harina de trigo en 2003, la mortalidad por anencefalia y espina bífida descendió en un 67,8%;¹³ en Chile, después de la fortificación en el año 2000, los casos de DTN disminuyeron en 51,9%, (66% para espina bífida y 42% para anencefalia).^{14,15} En contraste, en Colombia no hay datos de prevalencia de los DTN antes de 1993, año en que se reportó una prevalencia de 6,73 por 10.000.¹⁶ Adicional a lo anterior, el estudio ECLAMC – Colombia¹ informó de una prevalencia de 9,9 por cada 10.000 en el período comprendido entre los años 2001 y 2007,¹⁷ pero no existen datos que estimen el impacto del consumo preconcepcional de AF, ni el probable impacto del Decreto 1944 de 1996¹⁸ que reglamenta la fortificación de la harina de trigo con AF. Aún así, el impacto del consumo preconcepcional de AF en la prevención de DTN es independiente del origen étnico de las mujeres. En EE.UU., luego de la fortificación de harinas en 1988, la prevalencia de DTN disminuyó tanto en hispanos como en no hispanos.¹⁹ En contraste, las diferencias étnicas reportadas en diversos estudios obedecen a las diferencias en el estatus socioeconómico y al acceso limitado a los servicios de salud de grupos minoritarios,²⁰ tal como se demuestra en el caso chino, en donde áreas remotas con alta prevalencia cambiaron su prevalencia por el consumo preconcepcional de AF, disminuyendo la frecuencia de 48 por 10.000 a 10 por 10.000 nacimientos.²¹

De esta manera, el presente artículo muestra los procesos patogénicos de los DTN y la interacción entre los genes del desarrollo y la suplencia de AF, haciendo énfasis en que el impacto en la salud

pública del bienestar materno-fetal se extiende al espectro clínico de las malformaciones congénitas. El modelo patogénico parte desde la presentación fenotípica de los DTN y termina en la descripción de los mecanismos moleculares que desencadenan la malformación.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE/PubMed, OVID y MDConsult, utilizando los siguientes términos MeSH para ácido fólico: “*folic acid*”, “*folic acid deficiency*”, “*tetrahydrofolate dehydrogenase*” y los subtítulos correspondientes: “*biosynthesis*”, “*genetics*”, “*physiology*”, “*congenital*”, y “*physiopathology*”. En cuanto a los DTN, se emplearon los términos MeSH “*Neural Tube Defects*” y los subtítulos “*embryology*”, “*etiology*”, “*genetics*”, “*metabolism*”, “*physiopathology*”. Además, se hizo uso de los conectores booleanos “*and*” y “*or*” para las diferentes combinaciones de términos. En contraste, en las bases LILACS y SciELO se usaron los términos equivalentes DeCS. Por su parte, los artículos se seleccionaron de acuerdo a la información relacionada con la construcción de un modelo de error innato del desarrollo que partiera del papel que el ácido fólico juega en la proliferación celular y en el desarrollo de procesos de diferenciación embriológica.

RESULTADOS

La etiología multifactorial de los DTN indica que el ambiente y las variantes genéticas están involucrados en su fisiopatología.²² Igualmente, diversas anomalías del desarrollo neural están implicadas en el proceso patogénico y no es posible atribuir la complejidad del fenotipo a un sólo evento embriológico, así, además de ser multifactorial, el desarrollo de los DTN es escalonado y progresivo.

En la cuarta semana de vida intrauterina se inicia el proceso de cierre del tubo neural, a partir del estado de 6 a 7 somitas (estadios 9 - 10 de Carnegie). El cierre se origina entre somitas opuestos, expandiéndose caudal y rostralmente, y permaneciendo

abiertos los neuroporos rostral (anterior-cefálico) y caudal (dorsal-posterior). Entre los días 24 y 27 se completa el cierre de los neuroporos. Tradicionalmente, se ha expuesto que la falla en el cierre del neuroporo anterior origina la anencefalia y que la falla en el cierre del neuroporo posterior origina la espina bífida por un proceso de muerte celular en los bordes del tubo, secundario a la falta de elevación de los pliegues de las crestas neurales.^{23,24} Sin embargo, el análisis detallado de los DTN expone una complejidad mayor que indica anomalías previas a la formación del tubo, señalando que los DTN se originan en eventos anormales en la gastrulación y neurulación.²⁵

Neurulación: diferenciación neuroectodérmica e inducción del mesénquima óseo

El primordio cerebral se origina en la neurulación craneal después de la elevación de los pliegues neurales y de la fusión y superposición de los bordes que forman el neuroepitelio. La neurulación se inicia con la diferenciación del neuroectodermo desde el ectodermo lateral, proceso dirigido por la señalización de polaridad celular,²⁶ tanto para formar la placa neural como para el cierre del tubo mientras que las vías de señalización de las proteínas morfogenéticas (BMPs)²⁷ regulan el plegamiento neural. Cuando el neuroepitelio se diferencia desde la línea media dorsal ectodérmica, la interacción entre los factores de crecimiento derivados de los fibroblastos (FGFs^{III})²⁸ y los antagonistas de BMPs^{29,30} originan la extensión convergente, en la cual las células se intercalan en la línea media dorsal. Cuando la extensión progresa, se forman los pliegues neurales en los bordes de la placa neural, dispuestos en los límites entre el futuro cerebro y la médula espinal. Después, los pliegues se extienden caudal y rostralmente a la placa.^{30,31} En el cerebro en desarrollo, los pliegues neurales se elevan por el plegamiento del neuroepitelio medial y la expansión del mesénquima craneal subyacente, originando pliegues externamente convexos.^{32,33} A medida que los extremos de los pliegues neurales

se acercan a la línea media dorsal, los epitelios se fusionan y remodelan, creando la superficie ectodérmica externa (epidermis) y el neuroepitelio interno (sistema nervioso central).³⁶ La neurulación o el proceso de diferenciación celular y el cierre del tubo neural, como manifestaciones estructurales de la diferenciación, son esenciales para el desarrollo cerebral y para el desarrollo del cráneo, el cual se origina a partir de la diferenciación de componentes del mesénquima craneal y de las crestas neurales craneales. Además, el cerebro embrionario es un molde alrededor del cual se desarrolla el cráneo. En consecuencia, la ausencia de tejido dorsal neural induce la formación anormal de los elementos dorsales del cráneo, revelando que la ausencia del componente óseo (anencefalia) es un defecto primario del desarrollo y no una degeneración secundaria.³⁷

Ahora bien, la anencefalia se origina en un neuroepitelio deficiente que conlleva a la eversión del tubo neural cefálico (**figura 1**). El tejido expuesto se regenera, formando un tejido esponjoso compuesto por tejido conectivo, colágeno y tejido

vascular cubierto con una membrana epitelial, generando una apariencia similar a la del tejido cerebral. La ausencia completa de cerebro (holoanencefalia) comprende 65% de los casos de anencefalia y se asocia con craneorraquisquis en 80% de los casos. En contraste, la meroanencefalia es un defecto parcial del cráneo, en el cual el área cerebrovascular protruye a través de un defecto de línea media.³⁸ En cualquier caso, la relación entre el componente neuronal y el componente óseo demuestra que un proceso anormal de neurulación primario desencadena la ausencia del neuroepitelio, alterando la diferenciación mesenquimal y el desarrollo del tejido óseo craneal. La iniencefalia es una disrafia de la región occipital, en la cual el *foramen magnum* tiene continuidad con la fontanela posterior y el occipucio se continúa con las vértebras inferiores. Asimismo, la cabeza está en retroflexión y se asocia con una raquisquis, en la cual el cerebro y el cerebelo protruyen hacia la columna cervicotorácica,^{1v} la cual está relacionada con las anomalías como la polimicrogiria y heterotopias gliales compartiendo características con las anomalías de Dandy Walker y Arnold Chiari. Por lo tanto, se trata de una disrafia tectocerebelar acompañada de encefalocele occipital.³⁹ A diferencia de la anencefalia, en la iniencefalia sí se desarrolla parte del neuroepitelio pero su diferenciación incompleta conlleva a que el componente óseo alrededor de la estructura nerviosa sea defectuoso. De otro lado, el encefalocele o herniación del cerebro por medio de un defecto óseo del cráneo puede estar cubierto por piel intacta o por un epitelio fino (**figura 2**). Dicho defecto se origina en la separación anormal entre el ectodermo de superficie y el ectodermo neural en los sitios de cierre del neuroporo cefálico. La apoptosis media la separación entre el tejido cerebral (interno – dentro de la futura cavidad craneal) y el derivado cutáneo ectodérmico (externo – futura piel) con el propósito de ubicar el derivado mesenquimal craneano (intermedio – futuro diploe). La

Figura 1. Anencefalia. En la figura **A** se aprecia el escaso crecimiento del tejido neural y la ausencia de los huesos planos del neurocráneo. El viscerocráneo es hipoplásico y los pabellones auriculares son displásicos debido a la ausencia del cerebro, lo que contribuye al desarrollo de las estructuras faciales a través del avance del telencéfalo. En la figura **B** se aprecia la exposición del área cerebrovascular cubierta parcialmente con un epitelio fino. En la figura **C** se destacan, además de la ausencia de calota, la apariencia edematosa y embrionaria de los párpados, secundaria a la hipoplasia orbitaria y al desarrollo incompleto de las estructuras oculares debido a la ausencia de telencéfalo. Fotografías tomadas por los autores por medio del Proyecto ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) con consentimiento informado de los padres.

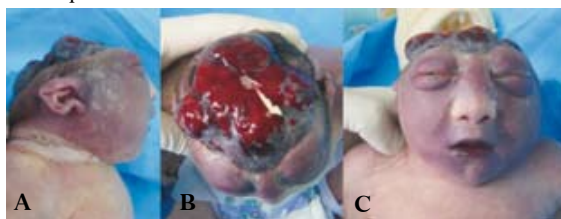
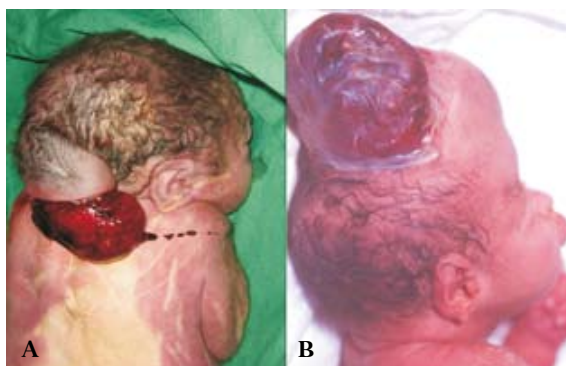
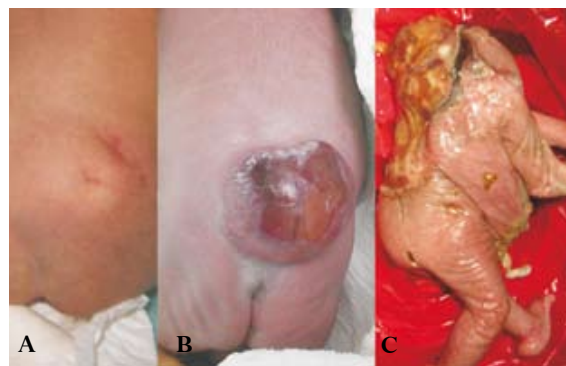


Figura 2. Encefalocele. En la figura **A** se aprecia el encefalocele occipital con ruptura del saco herniario y salida del contenido cerebral. En la figura **B** se observa un encefalocele en el cual el cerebro protruye a través de un defecto óseo del vértex craneal. El proceso apoptótico incompleto entre las capas germinales ectodérmicas y mesodérmicas puede definir el defecto óseo a través del cual se hernia el contenido cerebral. Fotografías tomadas por los autores por medio del Proyecto ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) con consentimiento informado de los padres.



apoptosis incompleta entre la capas germinales ectodermo y mesodermo no permite su separación, originando un defecto secundario del mesodermo craneal de la línea media por el cual protruye el cerebro en desarrollo.⁴⁰ La neurulación espinal es la diferenciación neuroectodérmica en dirección caudal.⁴¹ La espina bífida cursa con un defecto del cierre óseo que puede estar cubierto por piel (espina bífida oculta) o asociado con un saco que protruye (espina bífida quística) (**figura 3**). La espina bífida es un defecto óseo a través del cual se hernia el contenido medular. Este defecto, originado en una disrupción del mesodermo somítico durante la gastrulación y en una disrupción de los precursores del esclerotoma durante la fase membranosa, disminuye la capacidad del esclerotoma de aportar células a la formación de las vértebras.⁴² El defecto óseo siempre se relaciona con las anomalías del tejido nervioso, de tal forma que los DTN son un espectro originado en la neurulación anormal, lo cual conlleva a una anomalía primaria en la diferenciación del mesénquima óseo.

Figura 3. Espina bífida. En la figura **A** se aprecia el defecto de cierre cubierto con piel en una espina bífida oculta. En la figura **B** se observa el saco herniario que contiene líquido cefalorraquídeo y nervios en un caso de espina bífida quística tipo mielomeningocele. En la figura **C** se muestra el defecto completo del cierre del tubo neural. Obsérvese la posición en retroflexión de la cabeza y la raquisquisis extensa. Fotografías tomadas por los autores por medio del Proyecto ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) con consentimiento informado de los padres.



Gastrulación e inducción ectodérmica

Los DTN involucran a las tres capas germinales primarias, por tanto si la neurulación anormal es el evento a partir del cual se altera la inducción de la diferenciación del tejido nervioso y del tejido mesenquimal, la alteración de la neurulación anormal debe originarse en una etapa previa del desarrollo. La integración desordenada del eje medial durante la regresión de la estría primitiva resulta en un proceso notocordal anormal que desencadena la disrupción de los somitas mesodérmicos adyacentes. La reparación embrionaria incompleta de esta anomalía resulta en un amplio espectro fenotípico que incluye a las hemivértebras, las vértebras en mariposa, la anomalía de Klippel-Feil y la agenesia sacra, todas malformaciones relacionadas con los DTN y la espina bífida.⁴³

El cierre del tubo se inicia en el límite entre el cerebro posterior y la región cervical creando dos regiones activas: una rostral del cerebro posterior y una caudal en la región espinal superior. El cierre

subsecuente de la región espinal es un mecanismo de cremallera en dirección caudal que actúa alcanzando el neuroporo posterior. Las variaciones en el cierre de las dos regiones activas involucran la interacción entre vías del desarrollo reguladas por la proteína Sonic Hedgehog (Shh^V), las BMPs y la vía Wnts.^{VI}

Por su lado, la Shh determina el destino de las células de las capas embrionarias primitivas, expresándose a lo largo del neuroectodermo, desde la notocorda hacia el piso de la placa neural, inhibiendo la diferenciación de las células neuronales dorsales y la cresta neural. Su acción es antagonizada por las BMPs y las Wnts del ectodermo dorsal que promueven la diferenciación de las crestas. Un desequilibrio entre agonistas y antagonistas de la diferenciación inestabiliza el desarrollo neuroectodérmico impidiendo el cierre completo del tubo.⁴⁴ Este desequilibrio entre la gastrulación y el inicio de la neurulación explica las manifestaciones óseas y neurológicas de los DTN. Igualmente, un aumento en la acción de las BMPs, por ausencia de su antagonista, incrementaría la diferenciación desordenada de células dorsales y de la cresta, induciendo una diferenciación anormal del mesénquima óseo y de la neurulación espinal.⁴⁵

Defectos del tubo neural: aspectos metabólicos y genéticos

Las bases genéticas de los DTN se han inferido a partir de la descripción de un mayor número de fetos femeninos afectados por éstos en relación con fetos masculinos. Asimismo, hay un riesgo mayor de recurrencia en linajes maternos que paternos,⁴⁶ así como mayor proporción de consanguinidad entre los padres de hijos afectados por DTN⁴⁷ y un riesgo de recurrencia 3 a 4 veces mayor para una pareja con un hijo previamente afectado,⁴⁸ además de varios síndromes que cursan con DTN como el síndrome de Meckel-Gruber y las trisomías 13 y 18.⁴⁹

Teniendo en cuenta las bases genéticas de los DTN y el impacto del consumo preconcepcional de AF, es necesario establecer un punto de la fisiología materno-fetal donde confluyan ambos mecanismos y que se relacionen con la gastrulación y la neuru-

lación. En ese sentido, el metabolismo del AF y la homocisteína es esencial para entender el desarrollo del defecto porque los polimorfismos^{VII} genéticos de las enzimas involucradas en esta vía metabólica interactúan de manera diferencial con el ambiente. Esta vía convierte el AF en compuestos de tetrahidrofolato dirigidos a otras vías del metabolismo de la vitamina B12 y a la síntesis del ADN.⁵⁰ La enzima 5,10-Metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) convierte el 5,10-Metil-tetrahidrofolato, en 5-Metil-tetrahidrofolato, intermediario en la conversión del metabolismo de la homocisteína a metionina. Los polimorfismos en la MTHFR han sido relacionados con un incremento en el riesgo de padecer DTN y otras enfermedades, incluidas las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de colon.⁵¹

Los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs^{VIII}) representan variaciones de un sólo par de bases del ADN⁵² y se estima que alrededor de 60.000 SNPs relacionados con genes del metabolismo tienen consecuencias funcionales en la proteína codificada. Dos SNPs, el 677C T y el 1298^a C tienen un efecto dosis-dependiente sobre la cinética enzimática. La homocigocidad para el SNP 677C T (genotipo TT^{IX}) se asocia con una disminución de 70% de la actividad enzimática de la MTHFR y la heterocigocidad (genotipo CT) se asocia con un decremento de 30%.⁵³ Estudios de casos y controles establecieron que la distribución de polimorfismos funcionales de la MTHFR que alteran el balance folato/homocisteína están involucrados en la etiología del DTN.⁵⁴

De otra parte, el riesgo relativo de desarrollar DTN de un portador de uno de los SNPs funcionales varía en razón al poseedor del polimorfismo. Los niños con espina bífida, así como sus padres, son portadores del genotipo TT de forma más frecuente que la población general. Si el padre es el portador del genotipo TT se estima un riesgo relativo (RR) de 2,2 para desarrollar espina bífida en la descendencia. Si la madre es la portadora, el RR para su descendencia es de 3,7 y si un individuo es portador de TT (embrión en desarrollo) el riesgo de desarrollar espina bífida es de 2,9.^{X 55} De lo anterior se concluye

que el SNP 677C T en el embrión y en los padres está asociado con un riesgo mayor de desarrollo de los DTN de forma dosis dependiente.⁵⁶

Ahora bien, las alteraciones genotípicas en la MTHFR explican las variaciones epidemiológicas de los DTN. Por ejemplo, Finlandia y México representan dos extremos en la prevalencia de los DTN y en las frecuencias alélicas de 677C T. La prevalencia en México de los DTN es de 16,5 por 10.000 y en Finlandia es de 3,5 por 10.000 nacimientos,⁵⁷ mientras que la frecuencia del genotipo TT en México es de 32,2% y de 4% en Finlandia.⁵⁸ Al estandarizar las dos poblaciones con respecto a la prevalencia de los DTN, se predicen los RR estandarizados de padecer DTN así: 1,76 (TT vs. CC) y 1,26 (CT vs. CC) en México y Finlandia, respectivamente. Es decir que en México la población presenta un riesgo poblacional mayor de padecer DTN frente a Finlandia. Los riesgos estiman

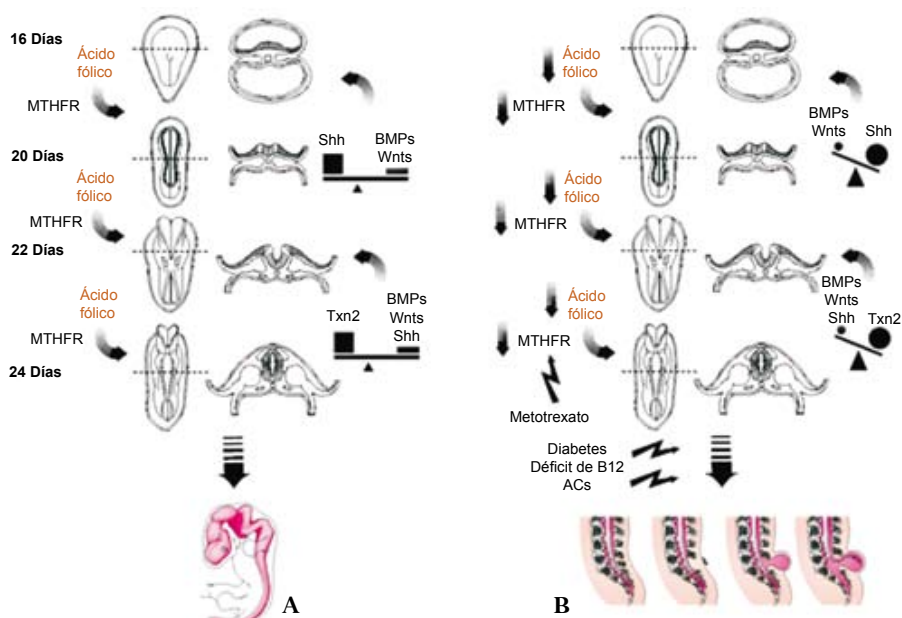
una prevalencia de DTN de 13,7 afectados por 10.000 nacidos vivos para México y de 3,7 afectados por 10.000 nacimientos en Finlandia, indicando que los polimorfismos en la MTHFR explican una variación del 18% en las tasas entre ambos países.⁵⁹

El origen de la malformación depende de mecanismos celulares que integren el AF como un determinante específico del desarrollo embrionario.⁶⁰ Conjugarse dentro de la patogenia de los DTN la vía metabólica del ácido fólico/homocisteína implica que la neurulación se vea afectada por acción directa de la carencia del AF o de su metabolismo anormal (**figura 4**).

Defectos del tubo neural: ácido fólico y neurulación

Otros factores de riesgo para padecer DTN son el consumo de cigarrillo y alcohol, obesidad materna, diabetes, exposición embrionaria a medicamentos

Figura 4. Balance ambiente, ácido fólico y genes del desarrollo. Varios eventos definen el fenotipo anormal de los DTN. En la figura **A** se aprecia un balance entre la concentración adecuada de ácido fólico, la cinética enzimática de la MTHFR y el equilibrio entre genes agonistas y antagonistas del desarrollo que actúan en diversas etapas de la diferenciación celular embrionaria, resultando en la formación de un tubo neural normal. En la figura **B** se ejemplifica el peor escenario para el desarrollo del tubo neural, en el cual se conjugarían bajas concentraciones de ácido fólico y disminución de la actividad enzimática de la MTHFR secundario a polimorfismos como el genotipo TT. El riesgo se puede incrementar por el desequilibrio de los genes del desarrollo y la influencia de eventos ambientales adversos como la exposición al metotrexato, la diabetes gestacional y el déficit de vitamina B12 o anticuerpos (ACs) contra el ácido fólico. Las diversas combinaciones de eventos resultan en diversos fenotipos de DTN.

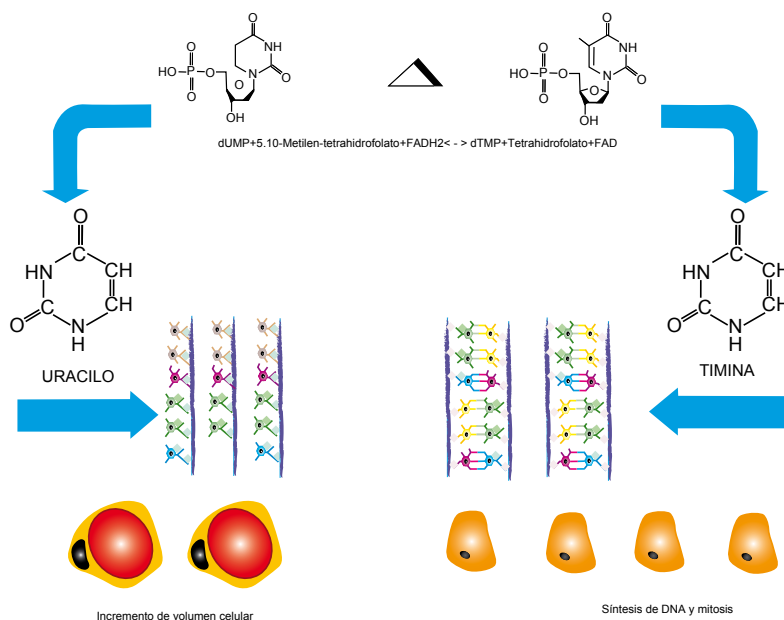


como antiepilépticos y metotrexato^{61,62} y la presencia de anticuerpos contra los receptores de folato.⁶³ Los eventos comunes a los diversos factores de riesgo ambientales y genéticos, así como los polimorfismos genéticos asociados con la MTHFR, confluyen en los procesos de neurulación y en el metabolismo del folato/homocisteína.

Sin embargo, en los modelos animales de DTN no se han encontrado defectos en el metabolismo del AF,^{64,65} indicando que aunque los defectos de la neurulación son los precursores de la manifestación clínica de los DTN y que la cinética enzimática disminuida de la MTHFR es un factor de riesgo genético-metabólico, la causa más temprana del disrafismo reside en eventos del desarrollo susceptibles a ser corregidos por la suplencia de AF tales como la supervivencia de las células neuroepiteliales por la reparación del ADN. Asimismo, el ácido fólico y la vitamina B12 (cobalamina) se relacionan con la síntesis y reparación de nucleótidos y son interme-

diarios en la metilación de la homocisteína. La reparación del ADN parte de la síntesis de metionina, usando cobalamina y folato. La metionina sintasa metilcobalamina dependiente cataliza la metilación de la homocisteína a metionina y la reducción del nucleótido pirimidílico desoxiuridinmonofosfato (dUMP) a desoxitimidil monofosfato (dTMP). El dUMP es el precursor del Uracilo (U) y el dTMP es el precursor de la Timina. El ARN incorpora en su síntesis únicamente al uracilo, además de los nucleótidos esenciales Adenina (A), Guanina (G), y Citosina (C), mientras que el ADN incorpora, en vez del Uracilo (U), a la Timina (T). No obstante, en ausencia de B12 o de ácido fólico, la reducción del U y T se ve truncada, generando únicamente la producción de Uracilo. Por tanto, sin sustrato de Timina no se puede sintetizar el ADN, aumentando la concentración de ARN celular y la síntesis de proteínas, acrecentando, a su vez, su volumen sin dividirse para completar el ciclo celular (**figura 5**).

Figura 5. Aumento del volumen celular vs. mitosis y proliferación celular. La presencia de metil-FH4 y la acción de la metionina sintasa metilcobalamina permiten un balance entre el dUMP (desoxi-uridinmonofosfato) y el dTMP (desoxi-timidil monofosfato). En ausencia de ácido fólico o de cobalamina, el proceso de reducción del dUMP al dTMP se ve disminuido, generando principalmente Uracilo nucleótido exclusivo del ARN. En consecuencia, el ARN incrementa su concentración y es traducido a proteínas que incrementan el volumen celular pero sin alcanzar una mitosis efectiva. Si hay reducción de dUMP a dTMP se sintetiza la Timina que es el nucleótido



La síntesis y reparación del ADN son dependientes de la concentración del ácido fólico;⁶⁶ por tanto, una disminución de los niveles plasmáticos de AF disminuye la disponibilidad del nutriente intracelular, llevando a un déficit en la reparación y síntesis del ADN que disminuye el índice mitótico en los momentos críticos de la gastrulación y la neurulación.

CONCLUSIÓN

La regulación de la diferenciación celular y la división celular son eventos que requieren un control preciso de la mitosis y de la reparación del ADN, en donde el ácido fólico juega un papel fundamental. Es así como los DTN pueden ser la consecuencia de eventos escalonados que parten de la reparación defectuosa del ADN en el período crítico de la neurulación. Esta serie de eventos anómalos se origina en cinéticas enzimáticas diferenciales según los polimorfismos genéticos, la disponibilidad de ADN en la mitosis y la disminución del índice mitótico, proceso anormal que se interrumpe al incrementar la disponibilidad del ácido fólico cuando se consume como suplemento antes del embarazo.

NOTAS

- I. ECLAMC: Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas.
- II. BMPs: *Bone Morphogenetic Proteins* (Proteína Morfogénica Ósea). Las proteínas morfogenéticas óseas son proteínas involucradas en el desarrollo embrionario y son miembros de la familia de los factores de crecimiento transformantes TGF-beta (TGF- β). Se han descrito 11 BMPs distribuidas en diferentes loci a lo largo del genoma. BMP1 - 8p21; BMP2 - 20p12; BMP3 - 14p22; BMP4 - 14q22-q23; BMP5 - 6p12,1; BMP6 - 6p12,1; BMP7 - 20q13; BMP8a - 1p35-p32; BMP8b - 1p35-p32; BMP10 - 2p14; BMP15 - Xp11,2.^{34,35}
- III. FGFs: *Fibroblast Growth Factors* (Factores de Crecimiento de Fibroblastos). Son una familia de proteínas involucradas en el desarrollo embrionario, la angiogénesis y la reparación de tejidos. Se han identificado 22 tipos de FGFs distribuidas en diferentes loci a lo largo del genoma. Los miembros del FGF1 al FGF

10 se unen a receptores FGFr, los FGF 11, 12, y 13 no se unen a FGFr, la actividad de los mencionados FGF es principalmente localizada, mientras que los FGF 16 al 23 tienen actividad sistémica.³⁶

- IV. La protrusión está cubierta generalmente por piel (iniencefalia cerrada), en algunos casos la raquisquisis es visible (iniencefalia abierta).
- V. Shh: *Sonic Hedgehog Homolog* (El Homólogo Sonic Hedgehog). Es una de las tres proteínas de la familia *mammalian hedgehog*, involucradas en la regulación de la organogénesis de los vertebrados. Locus 7q36.
- VI. Wnts: familia de moléculas de señalización que regulan la interacción célula a célula en la embriogénesis. Al menos 19 Wnts han sido identificados en el hombre.
- VII. Polimorfismo: cambio en la secuencia de un gen que se encuentra en más de 1% de la población general. Si el cambio en la secuencia del ADN se encuentra en menos de 1% de la población se considera una mutación. Los polimorfismos en el gen establecen cambios en la configuración proteica, de tal modo que las enzimas cambian su actividad catabólica o anabólica.
- VIII. SNPs: *Single Nucleotide Polymorphisms* (Polimorfismo de un sólo Nucleótido). SNPs se lee “snips”.
- IX. Cuando en el texto se hable de genotipos estos se nombrarán según la nomenclatura internacional en donde T es Timina, C es Citosina, A es Adenina y G es Guanina. Por ejemplo, un genotipo TT significa que el individuo es homocigoto para la Timina en una posición específica del gen en descripción. Tenga en cuenta que los genotipos posibles serán: CC, CT, TT.
- X. No se reportaron IC 95% en los estudios citados.

REFERENCIAS

1. Copp AJ, Greene ND. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol* 2010;220:217-30.
2. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965;1:254.
3. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, et al. Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Child* 1981;56:911-918.
4. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Motherisk Program. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the

- prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:1003-26.
5. Ordóñez A, Suárez F. Exploración sobre los conocimientos del ácido fólico y sus beneficios en la salud reproductiva en una población universitaria colombiana. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006;57:271-8.
 6. Bryce J, Coitinho D, Darnton-Hill I, Pelletier D, Pinstup-Andersen P. Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: effective action at national level. *Lancet* 2008;371:510-26.
 7. Parra BE, Manjarrés LM, Gómez AL, Alzate DM, Jaramillo MC. Assessment of nutritional education and iron supplement impact on prevention of pregnancy anemia. *Biomedica* 2005;25:211-9.
 8. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. *N Engl J Med* 1999;341:1509-19.
 9. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr* 2003;133:1592S-1596S.
 10. Boulet SL, Yang Q, Mai C, Kirby RS, Collins JS, Robbins JM, et al. National Birth Defects Prevention Network. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82:527-32.
 11. Shurtleff DB. Epidemiology of neural tube defects and folic acid. *Cerebrospinal Fluid Res* 2004;1:5.
 12. Morris JK, Wald NJ. Quantifying the decline in the birth prevalence of neural tube defects in England and Wales. *J Med Screen* 1999;6:182-5.
 13. Calvo E, Biglieri A. Impact of folic acid fortification on women nutritional status and on the prevalence of neural tube defects. *Arch Argent Pediatr* 2008;106:492-8.
 14. Nazer HJ, Cifuentes OL, Aguila RA, Juárez ME, Cid MP, Godoy ML, et al. Effects of folic acid fortification in the rates of malformations at birth in Chile. *Rev Med Chil* 2007;135:198-204.
 15. Castilla EE, Orioli IM, López-Camelo JS, Dutra Mda G, Nazer-Herrera J. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A* 2003;123A:123-8.
 16. World Health Organization. World Atlas of Birth Defects. Geneva, Switzerland; 2003.
 17. Fernández N, Zarante I. Prevalencia y escala pronóstico para malformaciones congénitas en Colombia: La responsabilidad de pediatras y neonatólogos. Registro de 54.397 nacimientos. *UCIN* 2007;7:28-32.
 18. República de Colombia. Decreto Número 1944 de 1996.
 19. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* 2005;116:580-6.
 20. Shin M, Besser LM, Correa A. Prevalence of spina bifida among children and adolescents in metropolitan Atlanta. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82:748-54.
 21. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.
 22. Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a minireview. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:274-84.
 23. Greene ND, Copp AJ. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube. *Prenat Diagn* 2009;29:303-11.
 24. Saito H, Yamada S, Uwabe C, Ishibashi M, Shiota K. Development of the posterior neural tube in human embryos. *Anat Embryol (Berl)* 2004;209:107-17.
 25. Kibar Z, Capra V, Gros P. Toward understanding the genetic basis of neural tube defects. *Clin Genet* 2007;71:295-310.
 26. Ybot-González P, Savary D, Gerrelli D, Signore M, Mitchell CE, Faux CH, et al. Convergent extension, planar-cell-polarity signaling and initiation of mouse neural tube closure. *Development* 2007;134:789-99.
 27. Ybot-González P, Gaston-Massuet C, Girdler G, Klingensmith J, Arkell R, Greene ND, et al. Neural plate morphogenesis during mouse neurulation is regulated by antagonism of BMP signalling. *Development* 2007;134:3203-11.
 28. Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from the laboratory to the clinic, part I (basic concepts). *J Tissue Eng Regen Med* 2008;2:1-13.
 29. Monteiro R, van Dinther M, Bakkers J, Wilkinson R, Patient R, ten Dijke P, et al. Two novel type II receptors mediate BMP signaling and are required to

- establish left-right asymmetry in zebrafish. *Dev Biol* 2008;315:55-71.
30. Olsen SK, Garbi M. Fibroblast growth factor (FGF) homologous factors share structural but not functional homology with FGFs". *J Biol Chem* 2003;278:34226-36.
31. Doudney K, Stanier P. Epithelial cell polarity genes are required for neural tube closure. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;135C:42-7.
32. AJ Copp. Neurulation in the cranial region—normal and abnormal. *Anat* 2005; 207:623-35.
33. Iang XB, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol* 2002;241:106-16.
34. Melnick M, Myrianthopoulos NC. Studies in neural tube defects II. Pathologic findings in a prospectively collected series of anencephalics. *Am J Med Genet* 1987;26:797-810.
35. Aleksic S, Budzilovich G, Greco MA, Feigin I, Epstein F, Pearson J. Iniencephaly: a neuropathologic study. *Clin Neuropathol* 1983;2:55-61.
36. Hoving EW, Vermeij-Keers C. Frontoethmoidal encephaloceles: a study of their pathogenesis. *Pediatr Neurosurg* 1997;27:246-56.
37. Greene ND, Copp AJ. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube. *Prenat Diagn* 2009;29:303-11.
38. Dias MS. Normal and abnormal development of the spine. *Neurosurg Clin N Am* 2007;18:415-29.
39. Warkany J, O'Toole BA. Experimental spina bifida and associated malformations. *Childs Brain* 1981;8:18-30.
40. Ybot-González P, Cogram P, Gerrelli D, Copp AJ. Sonic hedgehog and the molecular regulation of mouse neural tube closure. *Development* 2002;129:2507-17.
41. Stottmann RW, Berrong M, Matta K, Choi M, Klingensmith J. The BMP antagonist Noggin promotes cranial and spinal neurulation by distinct mechanisms. *Dev Biol* 2006;295:647-63.
42. Deak KL, Siegel DG, George TM, Gregory S, Ashley-Koch A, Speer MC. NTD Collaborative Group. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82:662-9.
43. Zlotogora J. Genetic disorders among Palestinian Arabs: 1. Effects of consanguinity. *Am J Med Genet* 1997;68:472-5.
44. Oyen N, Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial recurrence of midline birth defects: a nationwide danish cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;170:46-52.
45. Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. *Int J Urol* 2009;16:49-57.
46. Larmarcovai G, Bonassi S, Botta A, Baan RA, Orsière T. Genetic polymorphisms and micronucleus formation: a review of the literature. *Mutat Res* 2008;58:215-33.
47. Thomas P, Fenech M. Methylenetetrahydrofolate reductase, common polymorphisms, and relation to disease. *Vitam Horm* 2008;79:375-92.
48. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, Sherry S, Mullikin JC. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409:928-33.
49. DeVos L, Chanson A, Liu Z, Ciappio ED, Parnell LD, Mason JB, et al. Associations between single nucleotide polymorphisms in folate uptake and metabolizing genes with blood folate, homocysteine, and DNA uracil concentrations. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1149-58.
50. Christensen B, Arbour L, Tran P, Leclerc D, Sabbaghian N, Platt R, et al. Genetic polymorphisms in Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet* 1999;84:151-7.
51. van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, et al. Mutated Methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346:1070-1.
52. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151:862-77.
53. International clearinghouse for birth defects monitoring systems. Annual report 2001 with data for 1999. Roma: International Centre for Birth Defects; 2001.
54. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographic and ethnic variation of the 677C T allele of 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): Findings from over 7,000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet* 2003;40:619-25.
55. Vollset SE, Botto L. Neural Tube Defects. Other congenital malformations and single nucleotide polymorphisms in the 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene: A Meta-Analysis En: Rozen Ueland PM, Rozen R,

- eds. MTHFR Polymorphisms and Disease. Georgetown. Landes Bioscience 2005. p. 125-43.
56. Christensen B, Arbour L, Tran P, Leclerc D, Sabbaghian N, Platt R, et al. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet* 1999;84:151-7.
57. Barbosa PR, Stabler SP, Machado AL, Braga RC, Hirata RD, Hirata MH, et al. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1010-21.
58. Gos M Jr, Szpecht-Potocka A. Genetic basis of neural tube defects II. Genes correlated with folate and methionine metabolism. *J Appl Genet* 2002;43:511-24.
59. Newton R, Loughna SC, Stanier PM, Jensson O, Moore GE. X-linked spina bifida: a linkage analysis. (Series) Miami Short Reports. *Advances in Gene Technology: The Molecular Biology of Human Genetic Disease*. New York: IRL Press 1; 1991. p. 33.
60. Rothenberg SP, da Costa MP, Sequeira JM, Cracco J, Roberts JL, Weedon J, et al. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect. *N Engl J Med* 2004;350:134-42.
61. Chen Z, Karaplis AC, Ackerman SL. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum Mol Genet* 2001;10:433-43.
62. Fujinaga M, Baden JM. Methionine prevents nitrous oxide-induced teratogenicity in rat embryos grown in culture. *Anesthesiology* 1994;81:184-9.
63. Gu L, Wu J, Qiu L, Jennings CD, Li GM. Involvement of DNA mismatch repair in folate deficiency-induced apoptosis small star, filled. *J Nutr Biochem* 2002;13:355-63.
64. Wen S, Lu W, Zhu H, Yang W, Shaw GM, Lammer EJ, et al. Genetic polymorphisms in the thioredoxin 2 (TXN2) gene and risk for spina bifida. *Am J Med Genet A* 2009;149A:155-60.
65. Ifergan I, Assaraf YG. Molecular mechanisms of adaptation to folate deficiency. *Vitam Horm* 2008;79:99-143.
66. Patterson D, Graham C, Cherian C, Matherly LH. A humanized mouse model for the reduced folate carrier. *Mol Genet Metab* 2008;93:95-103.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.