

## REVISION DE TEMAS

### Desarrollo embrionario y defectos del cierre del tubo neural

Otárola B. D.<sup>(1)</sup>, Rostion A. CG<sup>(2)</sup>

<sup>1</sup> Alumna VI° Medicina, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Tutor Docente, Cirujano Infantil, Servicio Cirugía Infantil Hospital Roberto del Río y Facultad de Medicina Universidad de Chile.

#### Resumen

Los defectos del cierre del tubo neural se producen durante el desarrollo embrionario, alrededor de la cuarta semana de gestación. Estos defectos afectan a las estructuras que dan protección al sistema nervioso central, alterando también el desarrollo del mismo. Los defectos del tubo neural se caracterizan por presentar manifestaciones clínicas diversas, y estar asociados a otros síndromes malformativos. En nuestro país, la incidencia estimada de defectos del tubo neural es de 6,37 por 10.000 nacidos vivos.

La causa precisa de estas malformaciones aún es desconocida, y la literatura revisada sugiere que sería multifactorial (factores nutricionales, genéticos y ambientales), aunque hay coincidencia en la mayoría de los trabajos publicados de que el déficit de ácido fólico en la dieta, la ingesta de ácido valproico durante el embarazo, y los antecedentes familiares serían los más influyentes. En Chile, al igual que en otros países en que se implementó esta medida preventiva, la suplementación de la dieta con ácido fólico ha demostrado disminuir las tasas de defectos del tubo neural, aunque las condiciones en que el ácido fólico interviene para prevenir el desarrollo de estas malformaciones, no es seguro.

#### Introducción

Las malformaciones del cierre del tubo neural son defectos que afectan a las estructuras del sistema músculo-esquelético que dan protección al sistema nervioso central y que pueden ocurrir en forma aislada

o formando parte de un síndrome de múltiples malformaciones congénitas<sup>1</sup>. Estas anomalías constituyen un grupo de patologías caracterizadas por presentar manifestaciones clínicas diversas. En Chile las tasas de prevalencia al nacimiento de las malformaciones del Sistema Nervioso Central (SNC) han permanecido altas en comparación con las del resto del mundo<sup>2</sup>. La incidencia estimada en nuestro país es de 6,37 por 10.000 nacidos vivos<sup>3</sup>. Las disrafias espinales están consideradas dentro de las patologías cubiertas por el AUGÉ<sup>4</sup>.

#### Procesos normales

Los defectos del cierre del tubo neural se producen durante el desarrollo embrionario.

Los procesos que llevan a la correcta formación de los primordios de los órganos y la conformación de la estructura vertebrada básica del organismo ocurren durante la cuarta semana de gestación, en que se produce la diferenciación de los somitos y del sistema nervioso<sup>5</sup>.

En la cuarta semana, los somitos se dividen en tres tipos de primordios mesodérmicos: esclerotomos, miotomos y dermatomos. Los miotomos se diferencian en la musculatura segmentaria de la espalda, y pared anterolateral del cuerpo, los dermatomos dan lugar a parte de la dermis del cuero cabelludo, del cuello y del tronco y los esclerotomos originan los cuerpos y arcos vertebrales y contribuyen a la formación de la base de cráneo.

Los esclerotomos se forman a partir de las porciones ventro-mediales y centrales de cada somito. La porción ventral del esclerotomo rodea la notocorda y forma el esbozo del cuerpo vertebral. La porción dorsal del esclerotomo rodea al tubo neural y constituye el esbozo del arco vertebral<sup>5</sup>.

La formación del tubo neural o neurulación se inicia a principios de la cuarta semana (22 a 23 días) en la región donde aparecieron los primeros somitos, con el cierre del tubo neural<sup>6</sup>. La conversión de la placa neural en el tubo neural ocurre mediante un proceso de plegamiento hacia ventral y fusión de los pliegues neurales en la línea media. Los labios de los pliegues neurales establecen su primer contacto en el vigésimo segundo día<sup>5</sup>. Esta fusión se produce en direcciones craneal y caudal hasta tan sólo quedar unas pequeñas zonas no fusionadas en ambos extremos, formando el tubo neural. Las zonas no fusionadas se denominan neuroporos craneal y caudal. La abertura craneal se cierra alrededor de los días 24 o 25 de gestación y el neuroporo caudal lo hace unos dos días después<sup>6</sup>.

El tubo neural formado por el cierre del neuroporo caudal termina al nivel del somita 31. Las porciones más caudales del tubo, es decir, los niveles sacro inferior y coccígeo, junto con la extensión caudal de las cubiertas de la médula espinal se formarían a partir de la prominencia caudal, proceso denominado neurulación secundaria. La formación del extremo caudal del tubo neural se completa hacia la octava semana del desarrollo<sup>5</sup>.

### Defectos del cierre del tubo neural (DTN)

Las anomalías derivadas del cierre defectuoso del tubo neural (disrafias espinales) van desde alteraciones estructurales graves, secundarias al cierre incompleto del tubo, a deficiencias funcionales debidas a la acción de factores desconocidos en fases tardías del embarazo<sup>6</sup>.

La mayor parte de los defectos de la médula espinal son consecuencia del cierre anormal de los pliegues neurales, en el curso

de la tercera y cuarta semanas del desarrollo<sup>7</sup>. Las anomalías del cierre del tubo neural no sólo afectan al desarrollo del sistema nervioso central, sino que también interfieren con la inducción y morfogénesis de los arcos vertebrales y la bóveda craneal<sup>5</sup>, con lo que pueden verse afectados las meninges, las vértebras, el cráneo, los músculos y la piel<sup>7</sup>.

Los errores en el cierre del tubo neural se suelen producir al nivel de los neuroporos craneal y caudal<sup>6</sup>, traducándose en defectos de las regiones craneal o lumbar baja y sacra del sistema nervioso central, aunque pueden afectar a otras regiones.

La falta de cierre del tubo neural altera la inducción de los esclerotomos de forma que los arcos vertebrales que lo recubren no se desarrollan por completo ni se fusionan a lo largo de la línea media dorsal para cerrar el canal raquídeo. El canal vertebral abierto resultante recibe el nombre de espina bífida<sup>5</sup>.

### Tipos de espina bífida

Un defecto en la formación de la cubierta ósea que reviste el encéfalo o la médula espinal puede determinar una serie de alteraciones estructurales cuyas consecuencias clínicas de estos defectos oscilan desde leves a mortales<sup>5,6</sup>.

#### I.- Espina bífida oculta

En el extremo más leve del espectro de la espina bífida se encuentra la espina bífida oculta, que es la falta de fusión de los arcos de una o más vértebras. La anomalía del arco vertebral se debe a la falta de crecimiento normal y de fusión en el plano medio de sus mitades embrionarias<sup>8</sup>. El defecto de los arcos vertebrales está cubierto por piel y por lo general no comprende el tejido nervioso subyacente<sup>7</sup>, el que no sobresale del canal vertebral. Este defecto puede pasar inadvertido durante muchos años.

La espina bífida oculta puede afectar a cualquier nivel de la médula espinal, aunque es más frecuente en la región lumbar

inferior y sacra (L4-S1)<sup>5</sup>. Por lo general, el sitio está indicado por un penacho de pelo que cubre la región afectada<sup>4</sup>. Esta formación localizada de pelo se puede deber a la exposición de la piel en desarrollo a otras influencias inductoras del tubo neural o sus cubiertas, frente a las cuales los arcos neurales constituyen una barrera en condiciones normales<sup>6</sup>. También puede aparecer un angioma, un nevo pigmentario o una depresión. (Figuras 1 a 6) Esta falta de fusión de los arcos vertebrales se encuentra en un 5 a 10%, de la población normal<sup>6,7,8</sup>.

El hecho de que la espina bífida en L5 o S1 sea frecuente en los recién nacidos y rara en los adultos sugiere que constituye una variación normal de la secuencia temporal de la fusión de los arcos vertebrales. Además, los estudios genéticos indican que las causas de esta malformación podrían ser distintas de las causas de las formas más graves de espina bífida<sup>5</sup>.

Los arcos neurales son inducidos por la placa del techo del tubo neural, con la mediación del gen *Msx-2*. Por tanto, pareciera ser que la espina bífida oculta es, en realidad, un problema local de la inducción<sup>6</sup>.

Cuando a esta anomalía se asocian malformaciones subyacentes de la médula espinal sin discontinuidad de la piel, el complejo malformativo se designa como disrafismo espinal oculto. Este término incluye un amplio espectro clínico de malformaciones, a saber: quistes dermoides o epidermoides, quistes entéricos intraespinales, lipomas lumbosacros, la diastematomielia (malformación que consiste en una hendidura sagital que divide a la médula espinal en dos hemimédulas cada una envuelta en su propia piamadre) y el síndrome de la médula anclada que es la anomalía más frecuente<sup>9</sup>.

El niño también puede presentar otros trastornos congénitos relacionados con el disrafismo espinal, que por lo general son trastornos de la médula espinal o del sistema musculoesquelético, como la hidrocefalia (que puede llegar a afectar hasta un 90% de los niños con mielomeningocele), siringomielia<sup>10</sup> (cavitación tubular tapizada de

células gliales dentro de la médula espinal), el síndrome de regresión caudal, quistes aracnoideos intradurales<sup>9</sup>, dislocación de la cadera o trastornos similares<sup>10</sup>.

### **Seno dérmico raquídeo**

Corresponde a una pequeña depresión cutánea en el plano medio de la región sacra de la espalda, que indica la región de cierre del neuroporo caudal a fines de la cuarta semana. En algunos casos está conectado con la duramadre por medio de un cordón fibroso<sup>8</sup>.

### **II.- Espina bífida quística**

La espina bífida quística representa los tipos de espina bífida grave y que cursan con la salida de la médula espinal o las meninges o ambas, haciendo protrusión a través de un defecto de los arcos vertebrales y de la piel para formar un saco semejante a un quiste. La mayoría de estos defectos se localizan en la región lumbosacra, aunque pueden ocurrir en cualquier punto de la columna vertebral<sup>7</sup>.

La espina bífida quística aparece en uno de cada 1000 nacimientos, con cierta variabilidad geográfica<sup>8</sup>.

### **Meningocele**

En los casos más graves de espina bífida, cuando el saco contiene meninges (duramadre y aracnoides) y líquido cefalorraquídeo, que hacen prominencia desde el canal vertebral en la región afectada, el defecto se denomina meningocele<sup>5</sup>. En los meningoceles puede faltar la duramadre en la zona del defecto, y la aracnoides sobresale por debajo de la piel<sup>6</sup>. Sin embargo, la posición de la médula espinal y las raíces raquídeas es normal. Los síntomas neurológicos de este cuadro suelen ser leves, pero pueden existir anomalías de la médula espinal<sup>8</sup>.

### **Mielomeningocele**

Si la prominencia afecta al tejido neural (médula espinal o raíces nerviosas)

además de las meninges, el defecto recibirá el nombre de mielomeningocele<sup>5</sup>. Esta anomalía ocurre porque el tejido nervioso se incorpora a la pared del saco, alterando el desarrollo de las fibras nerviosas<sup>8</sup>. En el mielomeningocele la médula espinal protruye o queda completamente desplazada hacia el espacio subaracnoideo, que hace relieve<sup>6</sup>. Los mielomeningoceles pueden estar cubiertos por piel o por una membrana delgada que se rompe con facilidad<sup>6</sup>. Los problemas secundarios al desplazamiento de las raíces nerviosas determinan la aparición frecuente de trastornos neurológicos en estos enfermos<sup>6</sup>.

Los defectos del tubo neural de esta serie pueden no ser mortales, pero cuando son graves producen alteraciones motoras y mentales que requieren tratamiento durante el resto de la vida del afectado<sup>5</sup>. Estas anomalías pueden tener asociadas una hidrocefalia y/o una malformación de Arnold-Chiari, entre otras alteraciones<sup>11</sup>.

Los meningoceles son raros en comparación con los mielomeningoceles.

Algunos casos de mielomeningocele se asocian a craneolacunia (desarrollo defectuoso de la bóveda craneal), lo que comporta la formación de áreas no osificadas hundidas en las superficies internas de los huesos planos de dicha bóveda<sup>8</sup>.

El mielomeningocele es un defecto más tardío que la mielosquisis, siendo de localización dorsolumbar o lumbar en más del 50% de los casos, lumbosacro en el 25% y cervical o dorsal en sólo el 10%<sup>9</sup>. El hecho de que la espina bífida sea muy frecuente en la región lumbar inferior y sacra indica que en la etiología de estas malformaciones podrían estar implicados defectos del cierre del neuroporo caudal o la neurulación secundaria<sup>5</sup>.

### III.- Otros defectos del tubo neural

Los defectos más graves de desarrollo del tubo neural son aquellos en los que los pliegues neurales no sólo no se fusionan, sino que tampoco se diferencian ni

se invaginan, y, en último término, tampoco se separan de la superficie del ectodermo<sup>5</sup>.

### Mielosquisis o Raquisquisis

El tipo más grave de espina bífida es la mielosquisis o raquisquisis, ya que se produce antes de los 28 días de gestación<sup>9</sup>.

En ocasiones los pliegues neurales no se elevan y persisten en la forma de una masa aplanada de tejido nervioso<sup>7</sup>. En estos casos la médula espinal del área afectada está abierta por la falta de fusión de los pliegues neurales. La espina bífida con mielosquisis puede deberse a una anomalía del tubo neural originada por el crecimiento local excesivo de la placa neural, que hace que el neuroporo caudal no se cierre a finales de la cuarta semana. La médula está representada por una masa aplanada de tejido<sup>8</sup>.

La raquisquisis o mielosquisis, no siempre es mortal, pero provoca importantes problemas clínicos<sup>5</sup>.

### Craneorraquisquisis o Anencefalia

La falta de cierre de todo el tubo neural produce una malformación denominada craneorraquisquisis total que sólo se ha identificado en embriones mal desarrollados procedentes de abortos espontáneos. Si el defecto afecta sólo a la porción craneal del tubo neural, se produce una malformación en la que el encéfalo está representado por una masa dorsal expuesta de tejido neural indiferenciado. A este cuadro se le denomina exencefalia, craneorraquisquisis o anencefalia<sup>5</sup>, a pesar del hecho de que el tronco del encéfalo se mantiene intacto. La anencefalia se caracteriza por la falta de cierre de la porción cefálica del tubo neural. Por esta causa no se forma la bóveda del cráneo, lo cual deja al descubierto el cerebro malformado. Más adelante, este tejido degenera y queda una masa de tejido necrótico. Dado que el feto carece del mecanismo de control para la deglución, los dos últimos meses del embarazo se caracterizan por hidroamnios<sup>7</sup>.

Los embriones anencéfalos suelen sobrevivir hasta estadios avanzados de la vida intrauterina o llegan a término, pero mueren pocas horas o días después del parto<sup>5</sup>.

La anencefalia es una anomalía común que ocurre en 1 de 1500 nacimientos, y se observa con una frecuencia cuatro veces mayor en mujeres que en varones<sup>7</sup>. La falta de una adecuada diferenciación y cierre del tubo neural en las regiones occipital y espinal alta recibe el nombre de inionquisis<sup>5</sup>.

#### IV. Defectos de la osificación craneana

Un espectro similar de alteraciones se asocia a los defectos craneales<sup>9</sup>.

El meningocele, meningoencefalocele y meningohidroencefalocele son malformaciones causadas por un defecto de osificación de los huesos del cráneo. El hueso que resulta afectado con mayor frecuencia es la porción escamosa del occipital, que puede faltar por completo o parcialmente. Si el orificio del hueso occipital es pequeño, sólo sobresalen por él las meninges, defecto denominado meningocele<sup>7</sup>. Cuando la abertura es más grande se puede observar la protrusión de tejido cerebral<sup>6</sup>, incluso del ventrículo. Estas malformaciones se denominan meningoencefalocele y meningohidroencefalocele, respectivamente. Se observan con una frecuencia de uno por cada 2.000 nacimientos<sup>7</sup>.

Según la naturaleza del tejido que protruye, estas malformaciones se pueden asociar a trastornos neurológicos, y las circunstancias mecánicas pueden producir una hidrocefalia secundaria en algunos casos<sup>6</sup>.

#### Etiología y factores asociados a las anomalías del tubo neural

La causa exacta de la espina bífida aún no es conocida y no se ha determinado qué interrumpe el cierre completo del tubo neural, haciendo que se desarrolle una

malformación. Factores genéticos, nutricionales y ambientales, sin embargo, han sido mencionados por distintos autores como causas probables en la literatura<sup>12</sup>.

#### Factores Nutricionales

Se cree que la deficiencia de ácido fólico, una vitamina soluble en agua del complejo B, juega un papel importante en las anomalías del tubo neural<sup>10</sup>.

Existen estudios que indican que la ingesta insuficiente de ácido fólico en la dieta de la madre es un factor clave en la causa de espina bífida y otros defectos del tubo neural, y que la administración de 0,4mg de ácido fólico al día antes de la fecundación y durante el primer trimestre del embarazo reducen en forma significativa el riesgo y la incidencia de espina bífida<sup>13</sup> y de anencefalia incluso en los recién nacidos de madres que tuvieron previamente hijos con defectos del tubo neural<sup>5, 8, 13</sup>.

A las mujeres que ya han tenido un hijo con espina bífida se les aconseja tomar una dosis aun mayor de ácido fólico (4,0 mg) por día, aunque es necesario hacer presente que, a pesar del suplemento dietario activo con ácido fólico, pueden, no obstante, igualmente tener un bebé con espina bífida<sup>13</sup>. En 1996, la FDA publicó reglamentos que requerían la adición de ácido fólico a panes, cereales, harinas y otros productos de granos enriquecidos. El objetivo específico era reducir el riesgo de defectos del tubo neural (deformaciones de la médula espinal) en los recién nacidos. Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades reportaron en el año 2004 que desde la adición de ácido fólico a alimentos basados en granos, la tasa de defectos del tubo neural se redujo 25% en Estados Unidos<sup>14</sup>.

En Chile, el Ministerio de Salud basado en todos los antecedentes disponibles, y como estrategia para disminuir la frecuencia de DTN determinó que a partir del 1° de enero de 2000 se agregara ácido fólico a la harina con un nivel de fortificación de 220 ug de ácido fólico por 100 g de harina, con lo que se espera alcanzar un

aporte de 360 ug diarios de ácido fólico sólo a través del consumo de pan fortificado<sup>1</sup>.

En un estudio realizado previo a la suplementación con ácido fólico en Chile (1999) la incidencia de DTN fue de 1,56 por mil nacidos vivos (57% mujeres, 42% hombres y 1% en sexo ambiguo), la espina bífida fue el defecto más frecuentemente encontrado<sup>15</sup>. En estudios posteriores en nuestro país se ha observado una esperada reducción en las tasas de espina bífida y anencefalia, además de una reducción de las tasas de hernia diafragmática asociadas al consumo de alimentos fortificados con ácido fólico<sup>16</sup>. Actualmente, la tasa de incidencia global estimada de defectos del tubo neural es de 6,37 por 10.000 nacidos vivos<sup>3</sup>.

### Factores ambientales

Indudablemente, los factores ambientales juegan un papel en la aparición de los defectos del cierre del tubo neural. Los animales gestantes expuestos a hipotermia o a concentraciones elevadas de vitamina A producen descendencia con anomalías del tubo neural. Asimismo, algunos estudios sugieren que las anomalías del tubo neural podrían ser consecuencia de las anomalías bioquímicas de la membrana basal, especialmente del hialuronato, que participa en la división celular y la adquisición de la forma del neuroepitelio primitivo<sup>8</sup>.

Se han identificado teratógenos que inducen defectos del tubo neural en animales y en el ser humano. Por ejemplo, estudios realizados en animales de experimentación han permitido implicar al ácido retinoico, la insulina, la hiperglucemia y el azul de tripan en el desarrollo de estos defectos. Entre los factores que intervienen en su aparición en el hombre se encuentran el ácido valproico, la diabetes materna y la hipertermia<sup>5</sup>. El ácido valproico es un anticonvulsivo que origina defectos en el 1 a 2% de los embarazos si se administra durante las etapas iniciales de la gestación (cuarta semana del desarrollo), cuando tiene lugar la fusión de los pliegues neurales<sup>8</sup>. Se ha sugerido que el ácido valproico podría interferir con el metabolismo del folato<sup>5</sup>.

Otros posibles factores ambientales sugeridos en la literatura son la radiación y virus, este último debido a que hay una mayor incidencia del defecto en los niños que nacen a comienzos del invierno<sup>10</sup>.

Existe evidencia de que ser hijos de madres jóvenes y de bajo nivel socioeconómico incrementa el riesgo de tener hijos con defectos del tubo neural<sup>9</sup>.

En un meta análisis publicado el 2005, se estudió la influencia de la edad materna sobre el riesgo de tener un hijo con DTN y se observó que aumentaba en las mujeres mayores de 40 años, y menores de 19 años o menos<sup>17</sup>.

### Factores genéticos

El 95 por ciento de los individuos con espina bífida no tienen antecedentes personales ni familiares de espina bífida<sup>13</sup>. Sin embargo, hay trabajos que indican que los hijos o hermanos de pacientes con DNT tendrían un mayor riesgo que el resto de la población de presentar dicha afección<sup>10,14</sup>.

El riesgo de recurrencia de los defectos del tubo neural después del nacimiento de un hijo afectado es del 4-8%, y aumenta tras dos hijos afectados al 10%, aunque esto sugiere que existe cierta carga genética en la enfermedad es probable que los casos familiares de defectos del tubo neural sólo representen alrededor del 3% del total<sup>9</sup>.

Los defectos del tubo neural no obedecen a una sola causa génica o teratógena. El cariotipo suele ser normal, aunque algunos animales mutantes con defectos similares tienen anomalías cromosómicas<sup>5</sup>.

La etiología del mielomeningocele es multifactorial y poligénica, aun cuando en algún caso se ha descrito una herencia autosómica recesiva e incluso ligada al cromosoma X. Se han descrito delecciones en 22q11 en defectos del tubo neural asociados a cardiopatías congénitas<sup>9</sup>.

Se ha asociado la espina bífida con mutaciones de los genes de la familia PAX<sup>18</sup>, PAX3, HOX<sup>19</sup>, alteraciones en la metilación del DNA<sup>20</sup>, mutaciones de un gen transcriptor de microftalmia (MiTF), mutación de la endotelina 3 o de uno de sus receptores, de un factor de transcripción relacionado con SRY, SOX19. También se ha implicado en el desarrollo de la espina bífida mutaciones en los componentes citoesqueléticos y en los factores de la vía de transmisión de señales Sonic Hedgehog<sup>21,22</sup>.

Se sabe hoy que algunas familias con espina bífida podrían ser portadoras de mutaciones de los genes que regulan el metabolismo de folato<sup>23,24,25</sup> o la vitamina B12 (cobalamina), tales como mutaciones de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)<sup>26,27,28,29,30</sup> o de la metionina sintetasa reductasa (MTRR)<sup>31</sup>. El riesgo de espina bífida podría ser especialmente elevado en las madres con genotipos homocigotos para las mutaciones de ambos, MTHFR y MTRR<sup>5</sup>.

Estudios realizados en algunas poblaciones han mostrado que los pacientes con DTN, presentan con mayor frecuencia la mutación denominada C677T, que se relaciona con la termolabilidad de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Sin embargo, en contradicción con ello, algunas poblaciones europeas estudiadas, tienen una frecuencia de la mutación más alta que la incidencia de DTN (Italia) y en otras (Alemania) no se ha encontrado evidencias de una asociación entre DTN y mutaciones en la MTHFR<sup>1</sup>.

### Factores de Riesgo en Chile

En un estudio publicado el año 2001 en que se realizó la descripción epidemiológica de los defectos del tubo neural (DTN) en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, del período 1995 a 1999, se estudiaron factores de riesgo para los DTN.<sup>2</sup>

Se mostró que de los niños con defectos del tubo neural, el 30% tenían otro individuo portador de alguna malformación

en la familia y, de ellos, el 66,6% correspondía a un defecto de cierre del tubo neural. Esto apoya la hipótesis de que su transmisión sea de tipo autosómico recesivo.

Se encontró, también, como factores de riesgo para malformaciones del SNC, menor peso de nacimiento, mayor promedio de edad materna, menor edad gestacional, y entre los antecedentes maternos, mayor frecuencia de metrorragia del primer trimestre del embarazo, de enfermedades agudas y crónicas.

### Conclusión

En la formación de la columna vertebral interviene una secuencia de complejas interacciones durante el desarrollo embrionario que va a dar al normal desarrollo de los elementos músculo-esqueléticos y nerviosos que la componen. Alteraciones en el correcto desarrollo embriológico puede derivar en una o más malformaciones de la columna vertebral, que a su vez pueden estar asociadas a malformaciones en otros sistemas<sup>33</sup>.

Los defectos del tubo neural son un grupo de malformaciones causadas por la falla en el cierre del tubo neural<sup>34</sup>, que ocurren durante la embriogénesis temprana<sup>35</sup>. En su etiología intervienen factores ambientales específicos y también factores genéticos. Entre los factores ambientales de influencia conocida se encuentra el rol teratogénico de anticonvulsivantes como el consumo de ácido valproico en las etapas más tempranas del embarazo, y factores protectores como la suplementación con ácido fólico<sup>36</sup>. Entre los factores genéticos encontramos que los más vinculados a este tipo de malformaciones han sido los relacionados con el metabolismo del folato y genes que están directa o indirectamente relacionados con el proceso de cierre del tubo neural<sup>34,37</sup>.

Los defectos del tubo neural incluyen una amplia gama de manifestaciones clínicas de distinta gravedad, que van desde la espina bífida oculta a la anencefalia<sup>38</sup>, y que dependen de la etapa del desarrollo

embrionario que se haya visto alterada. Así, la falla en los procesos más tempranos del desarrollo da origen a malformaciones más graves.

Dada la evidencia existente acerca del rol protector que ejerce la suplementación de la alimentación con folato en etapas tempranas del embarazo<sup>39</sup>, es que se ha instituido esta medida en varios países, entre los que se encuentra Chile, como prevención primaria de los defectos del tubo neural.

Estudios recientes demuestran que en nuestro país ha disminuido la incidencia de DTN posterior al inicio de la suplementación con ácido fólico, aunque no se conoce aún, por qué sólo en 70 % de los casos la suplementación de ácido fólico en la dieta reduce el riesgo de presentar DTN.

En la actualidad se investiga sobre los factores genéticos que podrían estar involucrados en esta explicación, además de un estudio más exhaustivo de los genes que interactúan durante el desarrollo embrionario, en particular, la expresión génica durante el proceso del cierre del tubo neural. También se está investigando en cómo actúa el folato para prevenir los DTN, y los factores que intervendrían en su efectividad.

Se espera que los conocimientos que se obtengan de estos estudios contribuyan al desarrollo de mejores medidas preventivas de estos defectos que tienen tanta trascendencia clínica, además de una mejor atención clínica, tratamiento y asesoramiento genético<sup>12</sup>.

### Referencias

1. Nitsche V, Felipe, Alliende R, M Angélica, Santos M, J Luis et al. Frecuencia del polimorfismo C677T de la 5, 10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en mujeres chilenas madres de afectados con espina bífida y en controles normales. Rev. Méd. Chile, dic. 2003, vol.131, no.12, p.1399-1404. ISSN 0034-9887.
2. Nazer H, Julio, Cifuentes O, Lucía, Rodríguez C, Mariela et al. Malformaciones del sistema nervioso central en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Rev. Méd. Chile, oct. 2001, vol.129, no.10, p.1163-1170. ISSN 0034-9887
3. Ministerio de Salud. Guía Clínica Diagnóstico y Tratamiento Disrrafias Espinales. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
4. Superintendencia de Salud, Patologías garantizadas AUGE, Disrafias Espinales: <http://www.supersalud.cl/568/propertyvalue-509.html>, revisada el 21 julio 2007
5. William J. Larsen, Embriología Humana. Cap. IV, La cuarta semana, pp 79
6. Bruce M. Carlson. Embriología Humana y Biología del Desarrollo, 3º Edición. 2005. Capítulo 11, Sistema Nervioso. Pp 233-275.
7. Langman 8º edición en español. Sistema nervioso central. Pp 410-413
8. Keith L. Moore, T.V.N Persaud. Embriología Clínica del Desarrollo del Ser Humano, 7º Edición.2004. Cap. 18, El sistema nervioso. Pp 428-463.
9. Aparicio M. Juan Manuel. Espina Bífida. Protocolo N°18, neurología. Asociación española de pediatría. Consultado en <http://www.aeped.es/protocolos/neurologia/18-espina.pdf>, el 08 de septiembre de 2007.
10. Enciclopedia médica en español, "Mielomeningocele (niños)", <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001558.htm>, Actualizado: 12/6/2006
11. Rotter P, Karin, Solis F, Fresia y Gonzalez A, Milton. Costos de atención en pacientes con mielomeningocele en los Institutos de Rehabilitación Infantil Teletón. Rev. chil. pediatr., feb. 2007, vol.78, no.1, p.35-42. ISSN 0370-4106.
12. [http://www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/espina\\_bifida.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/espina_bifida.htm). National

- institute of neurological disorders and stroke, actualizado diciembre 2006
13. La Genética y la Espina Bífida, Genetics and Spina Bífida
  14. Ed. por Elizabeth C. Melvin, MS, CGC, Asesora genética certificada del Centro Médico de la Universidad Duke, Centro de Genética Humana, [http://www.sbaa.org/site/c.gplLKXOEJqG/b.2038821/k.56E0/spanish\\_fact\\_Genetics.htm](http://www.sbaa.org/site/c.gplLKXOEJqG/b.2038821/k.56E0/spanish_fact_Genetics.htm)
  15. <http://jama.ama-assn.org/cgi/data/296/22/2758/DC1/1>, 2758 JAMA, 13 de Diciembre, 2006—Vol 296, No. 22, John L. Zeller, MD, PhD
  16. Cortes M, Fanny, Mellado S, Cecilia, Hertrampf D, Eva et al. Frecuencia de los defectos de cierre del tubo neural en las maternidades públicas de Santiago durante el año 1999. Rev. Méd. Chile, mar. 2001, vol.129, no.3, p.277-284. ISSN 0034-9887.
  17. Julio Nazer H, Lucía Cifuentes O, Alfredo Aguila R, María Eugenia Juárez H, María Pía Cid R, María Loreto Godoy V, Karen García A, Francisco Melibosky R. Efecto de la fortificación de la harina con ácido fólico sobre la evolución de las tasas de prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en los hospitales chilenos del ECLAMC. Rev Méd Chile 2007; 135: 198-204
  18. Alexandre R. Vieira, Silvia Castillo Taucher. Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espina bífida que anencefalia. Rev Méd Chile 2005; 133: 62-70
  19. K.A. Volcik, S.H. Blanton, M.C. Kruzel, I.T. Townsend, G.H. Tyerman, R.J. Mier, H. Northrup. Testing for genetic associations with the PAX gene family in a spina bifida population. American Journal of Medical Genetics, July 2002. vol. 110 - issue 3, Pages 195 – 202
  20. K.A. Volcik, S.H. Blanton, M.C. Kruzel, I.T. Townsend, G.H. Tyerman, R.J. Mier, H. Northrup. Testing for genetic associations in a spina bifida population: Analysis of the HOX gene family and human candidate gene regions implicated by mouse models of neural tube defects. American Journal of Medical Genetics, July 2002. vol. 110 - issue 3, Pages 203-207.
  21. Ute Christine Rogner, Patrick Danoy, Fumihiko Matsuda, Gudrun Elizabeth Moore, Philip Stanier, Philip Avner. SNPs in the CpG island of NAP1L2: A possible link between DNA methylation and neural tube defects?. American Journal of Medical Genetics, July 2002. vol. 110 - issue 3, Pages 208-214.
  22. Huiping Zhu, Robert Barber, Gary M. Shaw, Edward J. Lammer, Richard H. Finnell. Is Sonic hedgehog (SHH) a candidate gene for spina bifida? A pilot study. American Journal of Medical Genetics Part A. Jan. 2003. vol.117A, issue 1. Pages 87 – 88
  23. Irena Kirillova, Irena Novikova, Joelle Augé, Sophie Audollent, Dominique Esnault, Férechté Encha-Razavi, Gennady Lazjuk, Tania Attié-Bitach, Michel Vekemans. Expression of the Sonic Hedgehog gene in human embryos with neural tube defects. Teratology 61:347-354, 2000.
  24. van der Linden IJ, Afman LA, Heil SG, Blom HJ. Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk. Proc Nutr Soc. 2006 May; 65(2):204-15.
  25. De Marco P, Calevo MG, Moroni A, Arata L, Merello E, Cama A, Finnell RH, Andreussi L, Capra V. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as risk factors for NTDs. Eur J Pediatr Surg. 2001 Dec; 11 Suppl 1:S14-7.
  26. Scott JM. Folate, vitamin B12 and birth defects. Forum Nutr. 2003;56:45-9.
  27. Dalal A, Pradhan M, Tiwari D, Behari S, Singh U, Mallik GK, Das V, Agarwal S. MTHFR 677C-->T and 1298A-->C polymorphisms: evaluation of maternal genotypic risk and association with level of neural tube defect. Gynecol Obstet Invest. 2007;63(3):146-50. Epub 2006 Nov 2.

28. Leclerc D, Rozen R. Molecular genetics of MTHFR: polymorphisms are not all benign. *Med Sci (Paris)*. 2007 Mar; 23(3):297-302.
29. O'Leary VB, Mills JL, Parle-McDermott A, Pangilinan F, Molloy AM, Cox C, Weiler A, Conley M, Kirke PN, Scott JM, Brody LC; Birth Defects Research Group. Screening for new MTHFR polymorphisms and NTD risk. *Am J Med Genet A*. 2005 Oct 1; 138(2):99-106.
30. Kirke PN, Mills JL, Molloy AM, Brody LC, O'Leary VB, Daly L, Murray S, Conley M, Mayne PD, Smith O, Scott JM. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. *BMJ*. 2004 Jun 26; 328(7455):1535-6. Epub 2004 May 21.
31. Boyles AL, Hammock P, Speer MC. Candidate gene analysis in human neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005 May 15; 135(1):9-23.
32. Van der Linden IJ, den Heijer M, Afman LA, Gellekink H, Vermeulen SH, Kluijtmans LA, Blom HJ. The methionine synthase reductase 66A>G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida. *J Mol Med*. 2006 Dec; 84(12):1047-54. Epub 2006 Oct 6.
33. O'Leary VB, Mills JL, Pangilinan F, Kirke PN, Cox C, Conley M, Weiler A, Peng K, Shane B, Scott JM, Parle-McDermott A, Molloy AM, Brody LC; Members of the Birth Defects Research Group. Analysis of methionine synthase reductase polymorphisms for neural tube defects risk association. *Mol Genet Metab*. 2005 Jul; 85(3):220-7. Epub 2005 Mar 17.
34. Kaplan KM, Spivak JM, Bendo JA. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. *Spine J*. 2005 Sep-Oct;5(5):564-76.
35. Sliwerska E, Szpecht-Potocka A. Genetic risk factors of neural tube defects. *Med Wieku Rozwoj*. 2002 Oct-Dec;6(4):349-70.
36. Finnell RH, Gould A, Spiegelstein O. Pathobiology and genetics of neural tube defects. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 3:14-23.
37. Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs*. 2000 Nov-Dec;2(6):437-49.
38. 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(4):511-24
39. Nasib C. Digra. Primary Prevention of Neural Tube Defects. *JK SCIENCE*, Vol. 6 No. 1, January-March, 2004
40. Tsunenobu Tamura and Mary Frances Picciano. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:993-1016.
41. Langman 9<sup>o</sup> edition, Chapter 19, Central nervous system, pp 433-481