

Anencefalia un tipo de defecto del tubo neural: Reporte de caso.

Anencephaly a type of neural tube defect: Case report.

Anencefalia classe defeito do tubo neural: Relato de caso.

...

Jesse M. López V^{1*}, Beatriz C. Lobo M.², Gabriel F. Niño S.²

Recibido: Marzo de 2015. Aceptado: Junio de 2015

Citación Vancouver: : López JM, Lobo B, Niño G. Anencefalia un tipo de defecto del tubo neural: Reporte de caso. Salud Soc Uptc. 2015;2(1): pp. 48-52

Resumen

Los defectos del tubo neural (DTN) corresponden a malformaciones congénitas del encéfalo y la médula espinal que tienen lugar en las primeras semanas de gestación, dentro de las cuales la anencefalia es una de las patologías más prevalentes y severas.

Se trató de una paciente de 28 años de edad segunda gestación con un parto previo vivo, con embarazo de 28 semanas y 6 días por ecografía del primer trimestre. Tras una ecografía de tercer trimestre de rutina se describió posible ausencia de la calota fetal por lo que se remitió para manejo por medicina materno-fetal, donde se realizó el diagnóstico ultrasonográfico de defecto del tubo neural tipo anencefalia. Durante el desarrollo embrionario, el riesgo de desarrollar DTN es mayor en la cuarta semana de gestación, se ha demostrado que la probabilidad de padecerlos puede ser reducida con la suplementación de ácido fólico a las gestantes.

Palabras clave: *Anencefalia, Ácido fólico, Defectos del Tubo Neural, Anomalías congénitas, Embarazo.* (Fuente: DeCS)

Abstract

Neural tube defects (NTDs) are congenital malformations of the brain and spinal cord that occur in the first weeks of gestation, within which, anencephaly is one of the most prevalent and severe pathologies.

A 28-year-old female patient, second gestation with a previous live birth with pregnancy, with a pregnancy of 28 weeks and 6 days by first trimester ultrasound. After a third trimester routine ultrasound, the possible absence of fetal calvarial was described. She was referred for management by maternal-fetal medicine, where the anencephaly ultrasonographic diagnosis, a kind of neural tube defect, was performed. During the embryonic development, the risk of NTDs is higher in the first fourth week of gestation. It has been shown that the probability of suffering a DTN can be reduced by supplementation with folic acid to pregnant. However, deficiency of this nutrient is important in the genesis of this type of malformation. In this way, it is necessary to emphasize the correct medical advice and regular attendance at prenatal care; in which it is possible to identify, diagnose, establish an appropriate management and provide counseling to parents on measures to be taken in current and future pregnancies.

1. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Grupo de Investigación Clínica. (Tunja – Colombia)

2. E.S.E Hospital Universitario Erasmo Meoz (Cúcuta – Colombia)

* Autor para correspondencia: jemalove1@hotmail.com

Key Words: *Anencephaly, Folic acid, Neural Tube Defects, Congenital abnormalities, Pregnancy.* (Source: DeCS)

Resumo

Defeitos do tubo neural (DTN) são malformações congêntas do cérebro e da medula espinhal que ocorrem nas primeiras semanas de gravidez, em que a anencefalia é uma das patologias mais prevalentes e graves.

Esta foi uma segunda gravidez de 28 anos de idade, com um nascimento antes, com 28 semanas de gravidez e seis dias por ultra-sonografia no primeiro trimestre. Depois de um ultra-som do terceiro trimestre de rotina possível ausência de shell fetal por isso foi encaminhado para a gestão pela medicina materno-fetal, onde o diagnóstico de ultra-som de defeito do tubo neural de anencefalia tipo descrito é realizada. Durante o desenvolvimento embrionário, o risco de DTN é maior na quarta semana de gestação têm demonstrado que a probabilidade de ser afectado pode ser reduzida com a suplementação de ácido fólico para mulheres grávidas.

Palavras chave: *Anencefalia, Ácido fólico, Defeitos do Tubo Neural, Anormalidades congêntas, Gravidez.* (Fonte: DeCS)

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas abarcan un gran número de trastornos orgánicos aislados o múltiples, que afectan principalmente al sistema cardiovascular y nervioso central (1). Dado el alto índice de morbi-mortalidad que causan dichas patologías, muchas de las estrategias de promoción y prevención en salud van dirigidas a intervenciones de gran repercusión, como la inclusión de suplementos vitamínicos, la asistencia a controles prenatales y la prevención de infecciones en el embarazo, con el fin de reducir su prevalencia tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Los defectos del tubo neural (DTN), hacen parte de los trastornos más susceptibles a la modificación de la historia natural de la enfermedad con este tipo de acciones. A pesar de lo anterior, los DNT aún se encuentran una incidencia aproximada de 1 de cada 1.000 embarazos a nivel mundial, y de 9,9 casos por cada 10.000 concepciones en Colombia entre los años 2.001 a 2.007 (1, 2).

Un fallo en el cierre del tubo neural, entre los días 21 a 28 de la gestación, es el responsable de las alteraciones observadas en el encéfalo y la médula espinal, siendo los defectos más frecuentes, la espina bífida y la anencefalia (3).

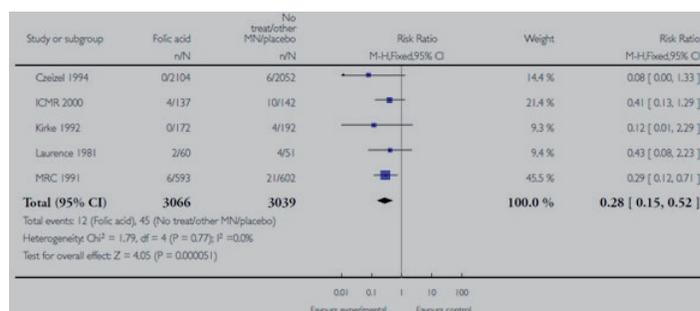
La anencefalia se define como la ausencia de cuero cabelludo, bóveda craneal y hemisferios cerebrales, debido a un cierre

incompleto del neuroporo anterior por lo que el tejido encefálico se encuentra cubierto sólo por una delgada membrana, lo que lleva a que este quede expuesto al líquido amniótico (LA), tras lo cual comenzaría la destrucción de las regiones no protegidas del encéfalo en contacto con este (2). Es una entidad multifactorial, donde la deficiencia en el consumo de folato es uno de los condicionantes más importantes y documentados por diversos estudios, que confirman una reducción del riesgo de padecer DTN entre un 50-75% tras su suplencia (3).

La tabla uno muestra el riesgo relativo de padecer un defecto del tubo neural en mujeres que han tomado suplementación con ácido fólico antes de la gestación y hasta las primeras 12 semanas, el valor promedio de 0,28 asocia al ácido fólico como un factor protector.

El objetivo de este reporte es destacar la importancia del ácido fólico en la prevención de la génesis de este trastorno a partir del caso de una gestante cuyo feto padecía un DTN.

Tabla 1. Riesgo de padecer defectos del tubo neural asociado al consumo de ácido fólico.



Fuente: De Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4)

PRESENTACIÓN DEL CASO

Gestante de 28 años de edad, con dos gestaciones, paridad de uno, nacidos vivos uno. Entre los antecedentes de interés se contemplan que su embarazo tuvo cinco controles prenatales, en los cuales la paciente niega el consumo de medicamentos, incluyendo suplementos vitamínicos, niega contacto con animales. Tuvo aparición de un rash cutáneo durante el embarazo, ni realización de radiografías y otros estudios imagenológicos diferentes a ecografías obstétricas. No hay antecedentes obstétricos en la familia. En una ecografía realizada durante la semana 26,1 de gestación, se describe posible ausencia de la calota fetal por lo que se remite para manejo por perinatología y realización de ecografía de detalle anatómico. Al examen físico se destaca una altura uterina de 20 cm y una fetocardia de 145 latidos por minuto sin ningún otro hallazgo de interés. Durante una nueva

ecografía a las 27,6 semanas por fecha de última regla (FUR) se describen parámetros biofísicos para 24 semanas 4 días, no concordantes con la edad gestacional por última menstruación, y peso fetal no estimable por ausencia de calota fetal. Se observan alteraciones de primeras vértebras cervicales, no se observan hemisferios cerebrales, las membranas meníngeas caen de lado y lado sobre la cabeza fetal a manera de bolsa, las órbitas se encuentran prominentes, sin otras alteraciones estructurales asociadas y se diagnostica DTN tipo anencefalia. La junta médica considera la interrupción del embarazo, previa decisión conjunta con la madre y su cónyuge, por lo que se decide iniciar esquema de maduración cervical con misoprostol. A las 28 semanas de gestación, la paciente da a luz a un feto de sexo masculino, con un APGAR de 0/10 (1 y 5 minutos). A la descripción externa del feto se observa ausencia de calota fetal y hemisferios cerebrales con presencia de estroma angiomatoso hemático, extremidades normales y tórax normoconfigurado, riñones palpables de tamaño y consistencia usual, ano perforado y genitales externos concordantes fenotípicamente con sexo masculino. El macizo craneo-facial muestra fascias planas, órbitas y pabellones auriculares prominentes con paladar íntegro, por lo que se hace diagnóstico de óbito fetal. El informe de patología reporta un feto de 29 semanas de gestación por medición clínica, con signos de hipoxia in útero, pequeño para la edad gestacional y congestión en hígado riñón y bazo.

Figura 1. Feto anencefálico descrito en el presente caso clínico



DISCUSIÓN

Las fallas del cierre del tubo neural se pueden dividir en función del extremo que esté afectado. En el extremo caudal, la principal anomalía a desarrollar es la espina bífida, incluyendo meningocele y mielomeningocele. En el extremo craneal, la principal anomalía es la anencefalia, la cual representa un tercio de los casos de defectos del tubo neural. Se ha demostrado que la patogénesis de los DTN es más compleja y multifactorial, y se relaciona con factores genéticos y componentes ambientales, y es precisamente en este último donde el ácido fólico ha demostrado disminuir el riesgo. Se sabe que, las mujeres que dan a luz hijos con DTN tienen deficiencia significativa de algunos micronutrientes, especialmente ácido fólico. Hay evidencia de que se puede disminuir el riesgo de DTN entre un 50 a 75% con de dosis de entre 360 y 4.000 µg diarios de ácido fólico (4). Se considera deficiencia de ácido fólico niveles séricos menores de 4 ng/mL, aunque no hay consensos mundiales sobre este valor (5).

En el presente caso se evidenció falta de consumo de folatos durante la gestación, y aunque en Colombia se ha reglamentado la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, no se han realizado estudios que demuestran el impacto que ha tenido esta medida en la población gestante, motivo por el cual ha de asumirse que el factor de riesgo que más fuertemente se asocia a la aparición de la patología se debe al déficit nutricional, no significando esto que no puedan existir diversas causas genéticas que puedan explicar su origen (6).

Actualmente hay mayor convicción acerca de diversos mecanismos patogénicos de DTN que no incluyen el suplemento vitamínico, incluyendo los transportadores de folato, los cuales pueden ser afectados por respuestas inmunológicas y anticuerpos maternos que se unen al receptor del folato y puede bloquear su captación celular desencadenando DTN. Otros estudios soportan que el metabolismo alterado del folato, contribuye a un desarrollo anormal del sistema nervioso (7). Diversas investigaciones han encontrado asociaciones entre las mutaciones genéticas de la vía del ácido fólico y DTN, tal como ocurre con la tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), el transportador de folato reducido (RFC) y la metionina sintasa reductasa (MTR). El principal rol del folato, es funcionar como coenzima en la síntesis de ácidos nucleicos, de esta reacción se deriva la importancia del folato en procesos relacionados con la multiplicación celular y el crecimiento de tejidos (8).

Dentro de las recomendaciones de la organización mundial de la salud (OMS), la suplementación con ácido fólico debe aplicarse en mujeres que están tratando de concebir hasta las 12 semanas de gestación; otra recomendación es que

mujeres en edad reproductiva tomen semanalmente hierro y ácido fólico especialmente en regiones donde la prevalencia de anemia es alta. Este esquema ha demostrado que puede disminuir otros defectos de nacimiento incluyendo labio leporino y/o paladar hendido (9).

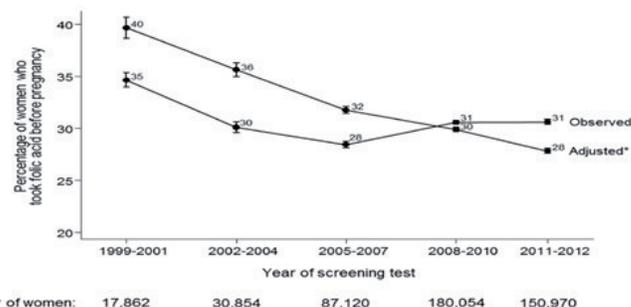
Por lo anterior se recomendó el uso de 400 µg de ácido fólico para todas las mujeres en edad reproductiva o de 1 mg diario en combinación o solo, con diferentes suplementos vitamínicos; bajo diversos esquemas de manejo diario o semanal, sin embargo la evidencia de la efectividad y la elegibilidad de alguno de estos protocolos es limitada (10). Recientemente se ha propuesto el 5 metil-tetrahidrofolato (5-MTHF) como alternativa al uso de folato debido a que la mayor cantidad de ácido fólico es metabolizado a 5-MTHF (11).

Un meta-análisis que incluyó cinco ensayos clínicos con 6.105 mujeres concluyó en primera instancia que la prevalencia de DTN en fetos cuyas madres recibían ácido fólico, solo o en combinación, comparado con placebo u otras vitaminas y minerales, reducía la prevalencia de DTN (RR 0,28; IC:95% 0,15 - 0,52); y en segundo lugar, se observó que en mujeres con historia de productos de la gestación que presentaban DTN a las que se les administró suplementación en gestaciones posteriores, se redujo la recurrencia de aparición de DTN (RR 0,32; 95% IC 0,17-0,60). Finalmente, la intervención con 0,36 mg diarios, no fue estadísticamente significativa, en contraste con los grupos que recibieron más de 0,4 mg en dosis diaria de ácido fólico, donde se vio una reducción de DTN (RR 0,30, 95% CI 0,16 to 0,56) (12). Sin embargo, y pese a la creciente utilización de ácido fólico de manera prenatal, un estudio realizado por el Instituto de Medicina Preventiva de Wolfson (Inglaterra) en el que se incluyeron cerca de medio millón de mujeres de todo el mundo, demostró que muy pocas mujeres toman suplementos de folato antes del embarazo, con una proporción que va en descenso, pasando del 35% en 1.991 a un 30% entre el año 2.011 y 2.012; siendo este valor aún mayor en países con grandes brechas socioeconómicas y déficit de acceso a los sistemas de salud. No obstante, las investigaciones sobre el consumo de micronutrientes realizadas durante las últimas dos décadas, han favorecido la prevención de más de un millar de casos de DTN, y al menos 1/3 de estos son atribuibles a la fortificación de alimentos con folato (13).

Otras causas probables de anencefalia son: las malformaciones congénitas asociadas a trisomías y/o grandes deleciones de material genético, que corresponden a menos del 10% de los casos, así mismo se ha asociado el consumo de medicamentos como el ácido valproico, o la exposición a pesticidas durante la gestación o en la ocupación del padre o de la madre, no obstante, salvo el estudio genético del paciente con anencefalia, las anteriores no corresponden a una entidad

plenamente identificada como factor causal, y la etiología de la mayoría de casos de anencefalia permanece desconocida (14).

Gráfico 1. Proporción de mujeres que consumen ácido fólico durante su edad fértil ajustado a la dinámica de crecimiento poblacional.



Fuente: Bestwick JP, Huttly WJ, Morris JK, Wald NJ. Prevention of neural tube defects: A cross-sectional study of the uptake of folic acid supplementation in nearly half a million women (13).

CONCLUSIONES

Los DTN son potencialmente prevenibles con el consumo de ácido fólico de manera obligatoria en todas las gestantes, la recomendación mundial es de al menos 400 µg diarios. Este suplemento vitamínico debe consumirse desde antes de la gestación, por lo que se hace tan importante una consulta pre-concepcional por lo menos 8 semanas antes de que se produzca la fecundación y hasta 12 semanas después de la misma, no obstante, no hay ningún inconveniente en continuar su consumo durante todo el embarazo si la mujer o el médico así lo deciden. Las mujeres que tengan un producto de la gestación con DTN en su historial obstétrico, deben consumir al menos 2 mg diarios durante un año, antes de la próxima gestación y por lo menos durante las primeras 12 semanas de la misma. En este caso, no fue posible determinar si la causa del DTN fue la deficiencia de ácido fólico y tampoco fue posible asegurar si el defecto fue debido a causas genéticas que produjeran la enfermedad, sin embargo, el único factor de riesgo encontrado fue la no ingesta de suplementos vitamínicos que contengan folatos, por tal razón la paciente debe iniciar esquema de consumo de ácido fólico por un año y asistir a consulta pre-concepcional ante el deseo de una próxima gesta. No obstante la motivación principal de este artículo es netamente académica, y por tanto la recomendación principal es asegurar el consumo del ácido fólico en todas las gestantes junto con dieta balanceada y estilos de vida saludables, para prevenir no solo DTN sino otras morbilidades durante el embarazo, logrando así un impacto en la salud pública, la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad en la sociedad.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Luis Eduardo Reyes, por su valiosa colaboración y asesoría en la realización de este reporte.

REFERENCIAS

1. Pachajoa H, Caicedo CA, Saldarriaga W y Méndez F. Prevalencia de defectos congénitos en un hospital de tercer nivel en Cali (Colombia) 2004-2008. Asociación con edad materna. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2011;62(2):155-160.
2. Tarqui-Mamani C, Sanabria H, Lam N y Arias J. Incidencia de los defectos del tubo neural en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. *Rev Chil Salud Pública* 2009;13(2):82-89.
3. Suárez F, Ordóñez A, y Zarante I. Defectos del tubo neural y ácido fólico: patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico. Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2010;61(1):49-60.
4. De Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;6(10):CD007950.
5. Piyathilake C, Eom SY, Hyun T, Badiga S, Robinson C, Rahman N, et al. Determinants of neural tube defect (NTD)-protective circulating concentrations of folate in women of child-bearing age in the US post-folic acid fortification era. *Nutr Res Pract*. 2013;7(4):315-25.
6. Safra N, Bassuk AG, Ferguson PJ, Aguilar M, Coulson RL, Thomas N, et al. Genome-Wide Association Mapping in Dogs Enables Identification of the Homeobox Gene, NKX2-8, as a Genetic Component of Neural Tube Defects in Humans. *PLoS Genet*. 2013;9(7):3-10.
7. Zhang T, Lou J, Zhong R, Wu J, Zou L, Sun Y, et al. Genetic Variants in the Folate Pathway and the Risk of Neural Tube Defects: A Meta-Analysis of the Published Literature. *PLoS One*. 2013;8(4):1-10.
8. Kondo A, Fukuda H, Matsuo T, Shinozaki K, Okai I. C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene and neural tube defects: Should Japanese women undergo gene screening before pregnancy? *Congenit Anom (Kyoto)*. 2014;54(1):30-4.
9. Haider BA, y Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(11).
10. Sengpiel V, Bacelis J, Myhre R, Myking S, Pay AD, Haugen M, et al. Folic acid supplementation, dietary folate intake during pregnancy and risk for spontaneous preterm delivery: a prospective observational cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth [Internet]*. 2013;13:160
11. Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, y Bhutta ZA. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3).CD006896.
12. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidly F. Folate deficiency and folic acid supplementation: The prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760-75.
13. Bestwick JP, Huttly WJ, Morris JK, Wald NJ. Prevention of Neural Tube Defects: A Cross-Sectional Study of the Uptake of Folic Acid Supplementation in Nearly Half a Million Women. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e89354.
14. Gupta P, Nain P, Singh J. Anencephaly : A Neural Tube Defect – A Review. *Am. J. PharmTech Res*. 2012;2(3)