



PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ANENCEFALIA Y LABIO - PALADAR HENDIDO

*María del Mar García Zúñiga, María Laura Monge Padilla,
Greivin Picado Monge, Keylin Porras Calvo,
Geremy Rodríguez Villalobos, Yulian Rojas Mora *
Tutor: David Rodríguez Palomo +*

RESUMEN:

Este trabajo describe la presencia de defecto de tubo neural conocido como anencefalia asociado a labio y paladar hendido en un caso disección de un feto en la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica. Así mismo se revisa el tema y su importancia clínica desde el punto embriológico, molecular, preventivo y se ofrecen datos de Incidencia de dicho caso en Costa Rica.

PALABRAS CLAVE:

Anencefalia, labio y paladar hendido

ABSTRACT:

This work describes the presence of neural tube defect known as anencephaly associated with cleft palate and cleft lip in one case dissection of a fetus in the School of Medicine, University of Costa Rica. It also reviews the issue and its clinical significance from an embryological, molecular, preventive and incidence data approach in Costa Rica.

KEY WORDS:

Anencephaly, cleft palate, cleft lip

* *Estudiantes de medicina, Universidad de Costa Rica*

+ *Médico Cirujano, Especialista en Anatomía, Profesor del Departamento de Anatomía de la Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica y Departamento de Ciencias Morfológicas Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). david.rodriguez@ucr.ac.cr*

Recibido para publicación: 14 de noviembre de 2011 Aceptado: 07 de marzo de 2012

INTRODUCCIÓN:

Los defectos de tubo neural (DTN) son anomalías complejas con malformaciones estructurales del sistema nervioso central como resultado en el fallo del cierre del tubo neural durante el desarrollo embriológico⁽¹⁾. Varios estudios tanto de población como familiar indican una etiología muy compleja en DTN, donde los factores tanto ambientales como genéticos juegan un papel muy importante. Algunos factores ambientales asociados al aumento del riesgo de DTN incluyen geografía, epidemias, clase socio-económica, dieta materna, diabetes materna, obesidad, exposición a drogas (en su mayoría a las antiepilépticas).⁽¹⁾

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se utiliza un feto preservado en formalina al 10% de sexo masculino. Se observa y la disecciona el cráneo, la cara y el cuello topográficamente con la técnica descrita en el Manual de Disección para identificar las estructuras. Se fotografía el feto para estudio.

RESULTADOS:

Se observa en el feto la inexistencia parcial del telencefalo y la ausencia total de la bóveda craneal, así mismo se observa un trastorno en el cierre de los macizos faciales con la presencia de labio leporino y paladar hendido. Luego de realizar la disección no se aprecian otras malformaciones del feto.

DISCUSIÓN:

Se ha establecido una importante asociación entre los Defectos del Tubo Neural y las alteraciones en el desarrollo y cierre de la línea media, que conducen a malformaciones en las estructuras craneofaciales. El desarrollo de las anomalías faciales y del cráneo, se encuentran frecuentemente asociadas con malformaciones del Sistema Nervioso Central, junto con los elementos del Sistema Nervioso Periférico, y en estrecha relación con el desarrollo embriológico.⁽²⁾

El tipo de defecto del tubo neural que se desarrolla, su gravedad, su efecto sobre el desarrollo fetal, y su potencial para las complicaciones futuras dependerá de donde es la apertura cuales son los tejidos involucrados.⁽³⁾

Dentro del término de anomalías craneofaciales, se consideran un diverso grupo de desórdenes congénitos. Estos desórdenes incluyen complejos síndromes, craneosinostosis simples, y hendiduras faciales y craneales.

Las anomalías congénitas pueden ser divididas en 3 tipos:⁽²⁾

1. Disrupciones.
2. Deformaciones.
3. Malformaciones

De estos tres grupos, las malformaciones son las más frecuentes, y generalmente son consideradas defectos morfológicos en un área u órgano del cuerpo, donde el proceso de desarrollo fue intrínsecamente anormal.⁽²⁾

EMBRIOGÉNESIS

En la cuarta semana de desarrollo intrauterino se inicia la neurulación, que es el proceso mediante el cual la placa neural forma el tubo neural.⁽⁴⁾ Ésta se inicia cuando el ectodermo lateral se diferencia en neuroectodermo para formar la placa neural y cerrar el tubo. Entonces, en los bordes de la placa neural se forman los pliegues neurales, los cuales se extienden caudal y rostralmente a la placa y posteriormente se elevan. Luego, sus extremos se acercan a la línea media dorsal y se fusionan, formando el tubo neural. Tal cierre se da hacia caudal y hacia rostral, dejando abiertos² neuroporos en los extremos, los cuales se terminan de cerrar entre los días 24 y 27.5

Ambos extremos, rostral y caudal, se mantienen como dos zonas activas, presentando variaciones entre sí durante el proceso de cierre, dada la interacción entre vías de desarrollo. Esas vías son reguladas por sonic hedgehog (Shh), proteína morfogénica del hueso (BMP) y la vía de la proteína Wnts. El Shh se expresa a lo largo del neuroectodermo, determinando el destino de



las células de las capas embrionarias primitivas al inhibir células neuronales dorsales y la cresta neural. Es antagonizada por BMP y Wnt, por lo que si se da un desequilibrio entre ellas no se puede dar el cierre completo del tubo (ante el desarrollo neuroectodérmico inestable). Además, ante un aumento de BMP, la diferenciación de células dorsales y de la cresta se da de manera más desordenada y por tal, en forma anormal.⁽⁵⁾

Este proceso es fundamental en el desarrollo cerebral, ya que es este cerebro embrionario el que servirá de molde para el desarrollo craneal posterior, por lo que, si el tejido dorsal neural está ausente, los elementos dorsales del cráneo se van a formar anormalmente. Entonces, ante un desarrollo anormal del tubo neural, no se tiene neuroepitelio, se altera la diferenciación del mesénquima, y consecuentemente el tejido óseo craneal. Esta ausencia de componente óseo, como en el caso de la anencefalia, se genera debido a una eversión del tubo neural a nivel cefálico. Al quedar expuesto el tejido, este regenera en un tejido con apariencia similar al cerebral. El 65% de los casos de anencefalia presentan una ausencia completa del cerebro, que es lo que se conoce como holencefalia.⁽⁵⁾

Se ha establecido una importante asociación entre las DTN, y las alteraciones en el desarrollo y cierre de la línea media, que conducen a malformaciones en las estructuras craneofaciales. El desarrollo de las anomalías faciales y del cráneo se encuentran frecuentemente asociadas con malformaciones del Sistema Nervioso Central, junto con los elementos del Sistema Nervioso Periférico, en estrecha relación con el desarrollo embriológico.⁽²⁾ La reducción del crecimiento en la fosa posterior desarrollará el aumento de la presión del SNC que se opondrá al cierre del tubo neural. Un delicado equilibrio entre el crecimiento y la presión es necesario desde las primeras etapas para lograr el desarrollo normal del sistema nervioso central y del hueso circundante. En caso de que el aumento de la presión interactúe con la restricción del mesoderma, se va a dar un fracaso del cierre del tubo neural.⁽⁶⁾

Anormalidades asociadas a los huesos de la cara proporcionan evidencia adicional de un mal

desarrollo primario de los huesos como parte de esta malformación. Los huesos faciales y fosa posterior tienen origen embriológico común y su capacidad de respuesta al Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF), sugiere que poseen relación en los mecanismos de crecimiento.⁽⁶⁾

Las células de la cresta neural de la zona craneal y vagal van a dar lugar al ectomesénquima de la región cráneo cérvico-facial y arcos branquiales, a partir del cual se diferencian los procesos faciales. Una de las características más importantes en la formación de la cara la constituyen los desplazamientos y multiplicación celular que dan como resultado la formación de los procesos faciales; la característica más típica del desarrollo de la cabeza y cuello es la formación de los arcos faríngeos. En un periodo inicial están constituidos por tejido mesenquimático, separados por surcos denominados hendiduras faríngeas. Los arcos branquiales no solo contribuyen a la formación del cuello, sino que desempeñan un papel importante en la formación de la cara, principalmente la contribución del primer y segundo arcos.⁽⁷⁾

El desarrollo del viscerocráneo cartilaginoso, éste deriva del esqueleto cartilaginoso de los dos primeros arcos faríngeos y se presenta de la siguiente manera: el extremo dorsal del cartílago del primer arco forma dos huesos que pertenecen al oído medio, el martillo y el yunque. El extremo dorsal del cartílago del segundo arco forma el estribo del oído medio y la apófisis estiloides del hueso temporal. Su extremo ventral queda osificado para formar el asta menor y la parte superior del cuerpo del hueso hioides. Los cartílagos del tercer, cuarto y sexto arco se integran sólo en las porciones ventrales de los arcos. Los cartílagos del tercer arco originan las astas mayores y la parte inferior del cuerpo del hueso hioides. Los cartílagos de los arcos cuarto y sexto se fusionan para formar los cartílagos laríngeos, con excepción de epiglotis.⁽⁸⁾

Para el viscerocráneo membranoso, en la primera protuberancia maxilar del primer arco faríngeo ocurre osificación membranosa y después se forma la parte escamosa del temporal y el maxilar y cigomático. Las regiones escamosas de los temporales forman parte del neurocráneo. El

mesénquima de la protuberancia mandibular del primer arco se condensa en torno a su cartilago y sufre osificación intramembranosa para formar la mandíbula.⁽⁸⁾

El primer arco faríngeo comienza su desarrollo a partir de la tercera semana de gestación, este se divide en un proceso mandibular el cual es inferior y un proceso maxilar superior. Los centros de crecimiento se organizan en estos arcos a través de la migración de las células de la cresta neural y de su vascularización. Estos centros de crecimiento son los responsables del cierre de los arcos izquierdo y derecho pares. El proceso mandibular se fusiona aproximadamente a las 4 semanas, formando así la mandíbula y el labio inferior. El desarrollo del labio superior y el paladar involucran al proceso maxilar y el proceso nasal medial. Aproximadamente en la sexta semana, los procesos maxilares y nasales mediales se fusionan en la línea media, formando el labio superior y el paladar primario.⁽⁹⁾

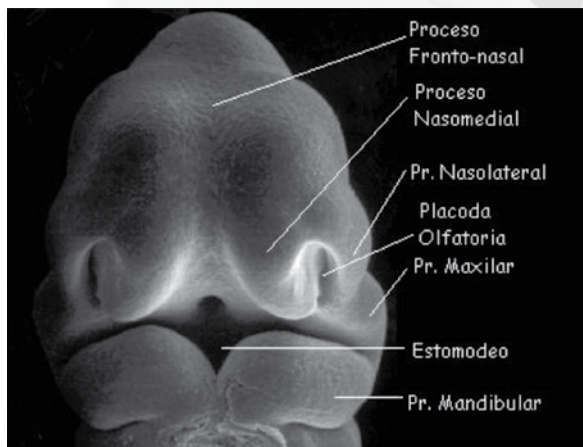


Figura 1: Procesos frontonasales y maxilares en el craneofacial. Tomado de Sorolla, J. P. 2010. Anomalías Craneofaciales. Rev Med Clin Condes. 2010; 21 (1) 5-15.

Así mismo, se da la primera señal para el desarrollo del paladar secundario, con la extensión de los procesos maxilares de las crestas palatinas, las cuales se forman inicialmente a ambos lados de la lengua en desarrollo. Estos últimos, para la séptima semana, se elevan a una posición horizontal por encima de la lengua y se fusionan en la línea media, formando una sutura epitelial, la cual degenerará permitiendo la continuidad del mesénquima en el paladar. Este mesénquima, se diferencia luego en elementos musculares y

óseos, los cuales correlacionan con los paladares blandos y duros. Además, el paladar secundario se va a unir al paladar primario y el septo nasal, proceso que se va completar alrededor de la décima semana.⁽¹⁰⁾

Antes de terminar esta fusión, el proceso lateral nasal aumenta considerablemente su división celular, lo cual, lo hace más susceptible a teratógenos y cualquier alteración del crecimiento en este punto puede conllevar al fracaso de los mecanismos de cierre.⁽¹⁰⁾

La alta coordinación, especificidad anatómica y precisión del tiempo molecular, requerida en la palatogénesis, determinan la correcta señalización para el desarrollo normal. Entre ellos, migración celular, proliferación, fusión, apoptosis, y diferenciación de los eventos, contribuyen a la complejidad de la organización craneofacial. Entre las múltiples vías de señalización se incluyen Shh, FGF, y el Factor de crecimiento transformante (TGF), este último en especial, se ha asociado con las hendiduras craneofaciales en humanos los cambios en el TGF-3. La aberración en la programación y secuencia de alguno de estos genes es probablemente el origen de la patogénesis del paladar, usualmente llamado fisura del paladar.⁽¹¹⁾

La señalización de las proteínas del Wnt ha sido recientemente considerada en el rol de la morfogénesis craneofacial, incluyendo las fisuras orofaciales. Numerosos reportes han discutido la asociación de los cambios en la familia de los genes miembros del Wnt y la fisura del paladar, pero solo recientemente fue asociado a la pérdida del Wnt9b, como causal en la etiología de la fisura del paladar en modelos con ratones. Los autores de dicho estudio, sugieren la examinación del loqui del Wnt9b en los humanos con fisura labial no síndrómica, con o sin fisura del paladar, a fin de identificar la modulación del Wnt en la señalización de las fisuras orofaciales.⁽¹²⁾

Un estudio en el 2010, mostro mediante un análisis retrospectivo de un total de 123 pacientes con anomalías craneofaciales, incluyendo las craneosinostosis síndrómicas y no síndrómicas, hendiduras craneofaciales y enfaloceles, y un



caso de anoftalmia. En los casos de hendiduras craneofaciales, en un 60% de las mismas se encontró la presencia concomitante de malformaciones intracraneales, y solo en un 30% malformaciones extracraneales adicionales. Lo anterior, reafirma la correlación del desarrollo y cierre del tubo neural en las primeras semanas de desarrollo, con la adecuada evolución de las estructuras relacionadas a futuro, como el viscerocráneo, y por ende el paladar.⁽²⁾

Mecanismos moleculares y aspectos genéticos

Los DTN están asociados con anormalidades cromosomales, más frecuentemente en la trisomía 13, trisomía 18 y triploidía. Los DTN también se encuentran asociados a síndromes genéticos que incluyen el síndrome de Meckel, meningocele sacral anterior, síndrome Currarino y estenosis anal.⁽¹⁾

Los microARNs tienen un papel muy importante en la regulación del desarrollo embriológico debido a los perfiles de expresión de los microRNAs, los cuales son muy dinámicos durante el desarrollo embrionario, donde cualquier alteración en su expresión puede perturbar la embriogénesis, organogénesis, y la homeostasis del tejido, junto con el ciclo celular; teniendo un papel clave en la regulación de la diferenciación neural de células madre y el desarrollo del cerebro. En su estudio, Zhang et al afirman que los microARNs son fuertes candidatos en la regulación de la etiopatogenia de la anencefalia, ya que fueron asociados con los genes diana implicados en la unión a proteínas, la actividad del factor de transcripción, actividad de unión a nucleótidos, unión a ADN, la actividad de unión al receptor y la actividad transferasa. Por lo tanto, los miRNAs pueden participar en la patogénesis de los DTN mediante el ajuste de la expresión de los genes diana.⁽¹³⁾

Diferentes estudios han reportado la importancia del ácido fólico en la reducción de la incidencia en los DTN, demostrando una asociación entre los niveles elevados homocisteína materna y un aumento en el riesgo de DTN.⁽¹⁾

Varios polimorfismos se han asociado como un factor genético de riesgo para los DTN, especialmente bajo condiciones de deficiencia

de folato materno. Un ejemplo es el polimorfismo c.80A>G en el gen de RFC-1 (Reduce Folate Carrier-1) que disminuye su afinidad por el folato. Otro ejemplo es el polimorfismo c.677C>T en el gen de 5,10-MTHFR (5,10-metilentetrahidrofolato reductasa) el cual se asocia con una disminución de la actividad de la enzima, aumentando los niveles intracelulares de homocisteína y consecuentemente aumentando el riesgo de DTN. Dos enzimas son muy importantes en el paso de la homocisteína en metionina, la Metionina Sintasa Reductasa (MTRR) y la Metionina Sintasa (MTR), donde MTR necesita de la vitamina B12 o cobalamina como cofactor. Para ambos genes se han encontrado polimorfismos asociados con la disminución de su afinidad, para el gen de MTRR se ha asociado el polimorfismo c.66A>G y para el gen de MTR el polimorfismo c.2756A>G, el cual afecta su sitio de unión a la cobalamina.¹ Otro polimorfismo que se ha encontrado está fuertemente asociado con el aumento en el riesgo materno de DTN es el c.1958G>A en el gen de Metilenotetrahidrofolato Deshidrogenasa (MTHFD), particularmente interesante ya que representa un defecto de novo en la síntesis de nucleótidos.⁽¹⁴⁾

Otros genes, no asociados al folato, también tienen un papel muy importante en la patogénesis de los DTN. Algunos de estos genes se han descubierto como candidatos a la explicación en DTN por medio de estudios en animales como ratones, ranas y peces. Entre estos, el gen ADLH1A2, el cual es requerido para la síntesis de ácido retinoico durante el patrón del tubo neural y está asociado con triple polimorfismo de un solo nucleótido, CYP26A1 asociado al citocromo P450, y la NCAM1, molécula de adhesión celular neuronal implicada en la fusión del tubo neural, los PAX1,3,7,8, todos ellos importantes factores de transcripción involucrados en la especificación de las estructuras derivadas de la cresta neural, el PRKACA en subunidades catalíticas de la PKA que son un regulador en baja de la señalización de Shh, el SLUG como factor de transcripción de los dedos de zinc implicados en la dorsalización del tubo neural, y por último, Caja-T, importante factor de transcripción para la formación del mesodermo y desarrollo axial, entre otros.⁽¹⁾

Cuadro 1: Genes candidatos derivados de estudios con animales que han sido asociados con DTN. Modificado de tabla 1.⁽¹⁾

Gen	Resultados Resumidos
ALDH1A2: aldehído deshidrogenasa requiere la síntesis de ácido retinoico durante los patrones del tubo neural.	Asociación significativa con tres polimorfismos de un solo nucleótido.
CYP26A1: citocromo P450 es una enzima involucrada en el metabolismo del ácido retinoico durante el patrón del tubo neural.	Una mutación de lectura del gen. Enfermedad - específica.
MSX2: factor de transcripción inducido por ácido retinoico durante la neurulación.	Una delección en exón. Enfermedad –específica.
NCAM1: molécula de adhesión de las células neuronales implicada en la fusión del tubo neural.	Asociación significativa con polimorfismo de un solo nucleótido intrónico.
PAX: factor de transcripción importante para la especificación de las estructuras derivadas de la cresta neural durante los patrones del tubo neural	PAX-1: una mutación missense, enfermedad - específica. Asociación significativa con marcador de flanco. PAX-3: delección 5-bp que lleva a una mutación de lectura, enfermedad - específica; un haplotipo asociado con el incremento en el riesgo de DTN. PAX-7: asociación significativa con un marcador intraténico. PAX-8: asociación significativa con un marcador intraténico.
PDGFRA: receptor alfa de plaquetas derivado del factor de crecimiento, potente mitogénico involucrado en la morfología y migración celular.	Combinación específica de promotor haplotipos con inconsistente evidencia de asociación.
PRKACA: subunidades catalíticas de la proteína quinasa A, un regulador en baja de la señalización de sonic hedgehog.	Una mutación missense, enfermedad –específica.
SLUG: factor de transcripción de dedos de zinc de la familia snail implicado en la dorsalización del tubo neural.	Una mutación missense en un caso afectado y padre no afectado.
Caja T (Brachyury): factor de transcripción esencial para la formación de mesodermo y el desarrollo axial.	Una variante en intrón 7: evidencia inconsistente de asociación.
VANGL1: homólogo de VANGL2, un gen central en la polaridad planar celular que media la extensión convergente.	Tres nuevas mutaciones missenses raras, incluyen una mutación de novo que elimina las interacciones con otros miembros de la familia de células con polaridad planar (DVL), cinco nuevas mutaciones missenses.
ZIC2: dedos de zinc, regulador transcripcional de la actividad de Sonic hedgehog.	Una delección de alanina de la terminación amino de la extensión de alanina, enfermedad – específica.



ANENCEFALIA

La anencefalia es una malformación causada por un fallo en el cierre del tubo neural, en el desarrollo embrionario del SNC, caracterizada por la inexistencia parcial o total cerebral y de la bóveda craneal. La anencefalia no tiene cura e inevitablemente los recién nacidos fallecen durante el nacimiento o a pocas horas de éste. Un aspecto importante en esta malformación es su detección temprana mediante la ultrasonografía a partir de la doceava semana desde la fecha de última regla (FUR). Si el diagnóstico es positivo para anencefalia, se deben realizar otra serie de estudios para lograr un diagnóstico diferencial, los cuales incluyen estudios ecogenéticos del líquido amniótico, además de los niveles de α -Fetoproteína en sangre materna, la cual generalmente se encuentra aumentada en los diagnósticos positivos.⁽¹⁵⁾

La anencefalia se presenta en alrededor de 1 de cada 10,000 nacimientos. El número exacto no se conoce, porque en muchos casos de estos embarazos se presenta aborto espontáneo. El hecho de tener un bebé anencefálico aumenta el riesgo de tener otro hijo con anomalías congénitas del tubo neural.⁽¹⁶⁾

La anencefalia puede presentar una serie de complicaciones durante el embarazo tales como, ruptura prematura de membranas, nacimiento prematuro, hidramnios e inevitable muerte fetal. Su prevención se ha enfocado a la fortificación y/o suplementación con ácido fólico a las mujeres en edad reproductiva, y específicamente antes de un embarazo y a partir del primer mes de gestación.⁽¹⁵⁾

El porqué sucede esto no se sabe. Las posibles causas incluyen toxinas ambientales y baja ingesta de ácido fólico por parte de la madre durante el embarazo.⁽¹⁶⁾

Algunos medicamentos anticonvulsivos, como el ácido valproico, se han asociado con un mayor riesgo, al igual que ciertas enfermedades en la madre, como la diabetes. El riesgo puede ser reducido pero no eliminado, asegurando que la madre tiene suficiente ácido fólico en el momento de la concepción.⁽³⁾

HENDIDURAS OROFACIALES: LABIO PALADAR HENDIDO

Las hendiduras orofaciales son uno de los defectos de nacimientos más comunes en los seres humanos. Estos, pueden ocurrir como parte integral de un complejo síndrome de malformaciones, o bien, como una anomalía aislada. Las fisuras orofaciales no sindrómicas son heterogéneas, con una variación de etiología, y se cree que surgen de una combinación de factores genéticos y ambientales. La forma más comúnmente observada dentro de los casos no sindrómicos es el labio paladar hendido. Frecuentemente tiene una mayor incidencia en asiáticos y poblaciones americanas de origen asiático; un grado intermedio de aparición en las poblaciones caucásicas, y una menor aparición en las poblaciones de africanos y de afroamericanos.⁽¹⁷⁾

La hendidura labial, con o sin hendidura del paladar, es más frecuente en el sexo masculino, mientras que la fisura del paladar aislada se ha observado más frecuentemente en mujeres, a través de varios grupos étnicos, la proporción de acuerdo al sexo varía con la severidad de la fisura, presencia de malformaciones adicionales, número de hermanos afectados en la familia, etnias, origen y posiblemente la edad paterna.⁽¹⁰⁾

La presencia de la hendidura facial, superficialmente, genera un balance muscular anormal, resultando en una desviación de la mitad del rostro hacia el lado sin lesión. La distorsión nasal incluye la ampliación de la base alar, desplazamiento vertical del ala, narinas asimétricas, desviación del septum nasal y una corta y caída columela. La fisura causa un curso oblicuo en el músculo orbicular de la boca, a lo largo de los bordes de la fisura, desplazando el sistema musculoaponeurótico superficial (SMAS) inferoposteriormente hacia el lado afectado. Los músculos zigomáticos tiran del SMAS y la musculatura periodontal hacia lateral, posterior en inferior; uniéndolos con el septum caudal perdido en el lado de la lesión. Cada uno de estos aspectos, contribuyen a la asimetría característica de dicha malformación.⁽¹⁸⁾

Sin embargo, la fisura labial y del paladar es una malformación complicada y tridimensional. Incluye distorsión de la piel, la musculatura y las membranas mucosas, y las estructuras esqueléticas subyacentes, tanto huesos como cartílagos, a lo cual se suman, múltiples y severas alteraciones en el procesos de dentición.⁽¹⁸⁾

La clasificación de las fisuras se hace de acuerdo a las estructuras comprometidas: labio, encía, paladar óseo, velo. Las hendiduras pueden ocurrir solamente en el labio (unilateral o bilateral), en el labio y los alveolos, o bien, en el labio y el paladar. Las hendiduras faciales más extensas son vistas en casos como las displasias frontonasales. La hendidura del paladar puede ser solo posterior, unilateral o bilateral. La hendidura de la submucosa también puede estar presente y ser diagnosticada mucho después. En los niños diagnosticados con fisura del labio y/o paladar, el estudio genético es fundamental, a fin de descartar dicha malformación como parte de un síndrome, o bien la presencia concomitante de otras malformaciones, y con ello establecer el tratamiento posterior.⁽¹⁹⁾

Esta enfermedad no sólo trae consecuencias estéticas. Afecta también diferentes funciones del niño, dependiendo si es una fisura de labio y /o paladar. En las fisuras completas está afectada la alimentación, la audición, la respiración nasal y la fonación. Todos estos aspectos son abordados como parte del tratamiento integral.⁽¹⁹⁾

METABOLISMO DEL FOLATO, HOMOCISTEÍNA Y METIONINA

Folato (ácido pteroilglutámico) es uno de los sustratos vitales en el metabolismo celular. Los folatos son cofactores y co-sustratos para la síntesis de metionina y S- adenosilmetionina (SAM), para la metilación esencial en las reacciones, incluida la metilación del ADN, provee una fracción de carbono para la síntesis de adenina, guanósina y timina, bases del ADN, y también actúa como molécula regulatoria. El tetrahidrofolato y sus derivados, son la forma biológicamente activa del ácido fólico. Estos, son co-sustratos especializados para una variedad de enzimas involucradas en el metabolismo de un carbono.⁽¹⁷⁾

Uno de los principales derivados del folato es el N5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), producido del N5, N10 etilentetrahidrofolato (5,10 MTHF), por el metilentetrahidrofolato (MTHFR). El 5-MTHF actúa en conjunto con la metilcobalamina (Vitamina B12), en la conversión de la Homocisteína a Metionina, con lo cual provee de grupos metilos a otras numerosas reacciones bioquímicas del cuerpo. Esta reacción es catalizada por la metionina sintasa (MTR), cuya actividad es muy importante en el mantenimiento de los niveles suficientes de metionina y para prevenir la acumulación de homocisteína. La actividad de la MTR depende de una segunda proteína, metionina sintasa reductasa (MTRR), la cual mantiene la MTR unida a la cobalamina, reducida completamente al estado activo. Cuando la cobalamina consigue oxidarse, la MTRR cataliza una metilación reductiva, utilizando SAM como donador de metilo para regenerar metilcobalamina. SAM es el principal donador biológico de metilos en muchas reacciones de transmetilación. Al perder el grupo metilo, es convertido en S-adenosilhomocisteína (SAH). En condiciones fisiológicas normales. SAH es hidrolizado a homocisteína y adenosina, en una reacción reversible catalizada por SAH hidrolasa. Por otro lado, la hidrólisis de SAH depende de la remoción eficiente de Homocisteína vía remetilación de la metionina o degradación de cisteína.⁽¹⁷⁾

La deficiencia de folato, así como las anomalías en la función de las enzimas del metabolismo de la homocisteína, eleva los niveles de homocisteína en las células. Los niveles sanguíneos normales de homocisteína se encuentran en un rango entre 4.9 a 11.7 $\mu\text{mol/L}$; mientras que en los adultos enfermos y en los defectos de nacimiento, los niveles sanguíneos exceden los 16 $\mu\text{mol/L}$.⁽¹⁷⁾

Los niveles elevados de homocisteína permite la producción de betaína, la cual puede ser usada como un donador de grupos metilo para la síntesis de metionina. La enzima betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT) cataliza la conversión de betaína y homocisteína a dimetilglicina y metionina, respectivamente. BHMT juega un rol clave en la regulación del metabolismo de metionina y el mantenimiento de las concentraciones hepáticas durante



períodos de ingesta inadecuada de aminoácidos, y removiendo los excesos de homocisteína. Los polimorfismo de los genes enzimáticos y proteínas, involucrados con el metabolismo de folato y homocisteína, son de gran importancia en las enfermedades relacionadas a la deficiencia de ácido fólico.⁽¹⁷⁾

Durante la síntesis y reparación de ADN, si tengo deficiencia de folatos, la mitosis se ve disminuida en los momentos críticos de la gastrulación y neurulación. El ácido fólico y la cobalamina (vitamina B12), trabajan como intermediarios en la metilación de la homocisteína y en la reducción de dUMP a dTMP, precursores del uracilo y timina respectivamente. Las alteraciones en esta vía generan la ausencia de timina, uno de los nucleótidos esenciales en el ADN, en cuya ausencia no es posible continuar con la síntesis de ADN, aumenta la concentración de ARN y la síntesis de proteínas, por lo que no se puede completar la mitosis.⁽⁵⁾

Portanto, la metilación del ADN, que se reprograma durante la embriogénesis temprana, y es uno de los principales reguladores de la expresión génica, puede estar asociada con los defectos del tubo neural. La enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) regula la disponibilidad de grupos metilo en las reacciones de metilación en el metabolismo de las purinas y la síntesis de pirimidina. La variante 677C> T en el gen MTHFR hace menos activa la enzima MTHFR, dando como consecuencia niveles elevados de 10-formil-THF y una disminución en la disponibilidad de 5-metil-THF en los glóbulos rojos. El genotipo MTHFR 677TT disminuye la disponibilidad de la metilación 5-metil-THF resultando en una reducción de la metilación del ADN a nivel global, el cual es un factor genético importante para el desarrollo de los defectos del tubo neural. Por lo tanto esta metilación juega un papel importante en la etiología de defectos del tubo neural. La observación de la inactivación de la ADN metiltransferasa DNMT3B interrumpe la metilación del ADN, y causa múltiples defectos del desarrollo, incluyendo defectos del tubo neural.⁽²⁰⁾

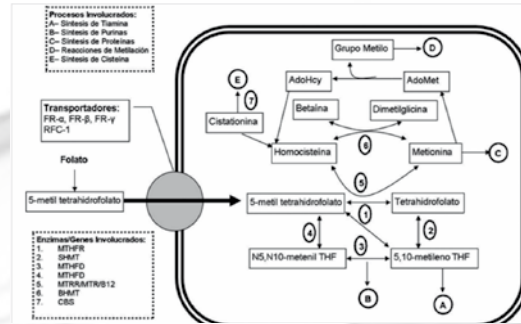


Figura 2: Diagrama de los ciclos metabólicos del Folato y la Homocisteína. MTHFR: 5,10-metilen tetrahidrofolasa reductasa, MTR: Metionina Sintasa, MTHFR: Metionina Reductasa MTHFD: Metileno THF deshidrogenasa/Formil THF reductasa/Metilen THF ciclohidrolasa, SHMT: serine hidroximetil transferasa, BHMT: betaina-homocisteína metiltransferasa, CBS: cistationina β -sintasa, AdoHcy: S-adenosil homocisteína, AdoMet: S-adenosil metionina, RFC: acarriador de folato reducido, FR: receptor de folato, THF: tetrahidrofolato.

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO FÓLICO

Folato es el término genérico para una de las Vitaminas del complejo B, que desempeña un rol esencial en el metabolismo de los ácidos nucleicos y los aminoácidos. Dado que su presencia en algunos alimentos, como poliglutamato, una forma con menos absorción que el folato libre, se decidió utilizar este último para los preparados vitamínicos y la fortificación de alimentos. El ácido fólico tiene el doble de la biodisponibilidad que el folato. Mediante una serie de pasos, el folato o ácido fólico, es convertido a 5-metiltetrahidrofolato, el cual es la forma primaria en circulación y que puede ser transportado dentro de las células, vía receptores de folato.⁽²¹⁾

Si bien la etiología de los DTN no está totalmente definida, numerosos estudios la han asociado a numerosos factores genéticos y ambientales. Un factor genético importante se centra en el estudio de las mutaciones de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa, la cual es una enzima importante en el metabolismo del ácido fólico.⁽²²⁾

Así mismo, múltiples estudios han postulado el uso periconcepcional de suplementación con ácido fólico en la reducción de la incidencia de fisuras orofaciales. Estudios epidemiológicos han provisto la evidencia de que el consumo de 4mg de ácido fólico al día reducen el riesgo de

dichas malformaciones al nacer. La presencia de altos niveles de homocisteína en la sangre materna predispone al nacimiento de niños con esta malformación, indicando que los genes involucrados en el metabolismo de la metionina o ácido fólico, pueden pausiblemente, estar asociados con la patogénesis de las fisuras orofaciales.⁽¹⁷⁾

A partir de 1970, la nutrición materna, particularmente en lo referente al folato, ha sido asociada con la ocurrencia de DTN, incluidos los antes mencionados. Dado que los DTN han sido considerados una de las principales afecciones del sistema nervioso central al nacimiento, cuya tasa de mortalidad es muy alta, y en los casos de sobrevivencia presenta importantes limitaciones secundarias a discapacidades, tanto físicas como cognitivas, y así mismo, considerando que los DTN ocurren dentro del primer y segundo mes de gestación, y que en al menos, un 90% de los nacimientos que presentan DTN ocurren en mujeres sin antecedentes familiares de esta patología; se propuso iniciar la suplementación con ácido fólico a las mujeres en estado de embarazo.⁽²¹⁾

En el 2000, el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de las Ciencias, en los Estados Unidos, estableció las dosis de suplementación con ácido fólico de 0,4 g/día para mujeres en edad fértil y no embarazadas, e implementando con dosis de 0,6 g/día para mujeres embarazadas. Estudios posteriores han descrito cambios que pueden llegar a reducir entre un 50% hasta un 70% la manifestación de estos defectos congénitos y evidenciando la importancia de dicha medida en la prevención de los DTN.⁽²²⁾

Desde el inicio de la fortificación, se han realizado numerosos estudios para correlacionar la frecuencia de nacimientos con DTN y la fortificación de alimentos con ácido fólico. En U.S., la reducción en la frecuencia de Defectos en el Tubo Neural fue de aproximadamente 31% para espina bífida y 16% para anencefalia. En Chile, la prevalencia de casos de DTN declino de 17.5 a 8 casos por cada 10 000 nacimientos. En Australia, donde la fortificación inicio en 1995, han observado una reducción del 32% en la frecuencia

de anencefalia, 34% en la encefalocele y 23% en la reducción de espina bífida. En Canadá, la reducción de los DTN post-fortificación fue de 46%. Sin embargo, se deben de considerar las diferencias geográficas y los alcances de la fortificación para cada área en específico.⁽²¹⁾

Así mismo, los estudios han demostrado que la deficiencia de folato causa fisuras orofaciales en animales, y el uso de antagonistas del folato han sido asociados a un incremento en el riesgo de hendiduras orofaciales en los humanos. Si bien el rol de la suplementación dietética de ácido fólico en humanos en los desórdenes asociados hendiduras faciales aún es incierto, los estudios muestran una correlación de importancia. En Norte América, donde la fortificación de los granos con ácido fólico inicio en 1990, la evidencia sugiere un declive en la prevalencia de nacimientos con fisura labial con o sin hendidura del paladar. Para todos los tipos de hendidura orofacial combinada, se ha observado un decremento en USA, donde se ha documentado una reducción del 6% en un período de 12 años de observación en 45 estados. Sin embargo, la evaluación de la fortificación de la harina con ácido fólico en América del Sur, no reportaron cambios significativos en la prevalencia de hendiduras orofaciales²³, mientras que si fue observada una reducción significativa en los DTN.⁽²⁴⁾

Otros estudios sugieren la aparición de otras malformaciones en relación a la deficiencia de ácido fólico, como por ejemplo defectos cardiacos, y anomalías renales. Sin embargo, los resultados de los mismos aún están en discusión y bajo constante investigación.⁽²¹⁾

Desde 1998, la FDA de los Estado Unidos estableció como obligatorio el enriquecimiento y fortificación de granos y otros productos con ácido fólico.⁽²⁵⁾

En Argentina, en 2008 se realizó un estudio sobre el impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. Este consistió en un análisis de la información de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, realizado en el año 2007, en el cual se evaluó la ingesta alimentaria (haciendo



un recordatorio de alimentos en 24 horas), y con la obtención de muestras venosas para determinar el folato sérico y los niveles séricos de Vitamina B12. Esto se hizo en mujeres en edad fértil y embarazadas antes y posterior a la fortificación de la harina con ácido fólico. También se evaluó la mortalidad específica por defectos congénitos asociados a deficiencias de ácido fólico antes y posterior a la fortificación con ácido fólico. En el estudio se encontró un descenso significativo en las tasas de mortalidad posterior a la fortificación por anencefalia, encefalocele, espina bífida, labio leporino y fisura del paladar. Sin embargo, también se llegó a la conclusión de que el ácido fólico puede retrasar el diagnóstico de la deficiencia de vitamina B12 y llevar a una neuropatía irreversible por lo que se da la recomendación de agregar vitamina B12 a la fortificación.⁽²⁶⁾

En Costa Rica, las deficiencias de micronutrientes más prevalentes son las deficiencias de hierro, folato y vitamina A. En la Encuesta Nacional de Nutrición de 1996, se detectó un problema importante de anemia ferroporiva y por deficiencia de folato, tanto en niños como en mujeres embarazadas.²⁷ La alta prevalencia de deficiencia de folatos en las mujeres en edad fértil (24.7%), representó un factor de riesgo importante en el desarrollo de espina bífida, anomalía congénita que ocupaba en ese momento la segunda causa de mortalidad infantil. Ante lo anterior, la Política Nacional en materia de nutrición y más específicamente de micronutrientes, en concordancia con las normativas y políticas internacionales al respecto, inicia la implementación del Plan Nacional de Desarrollo 1998-2002, según las cuales busca prevenir la deficiencia de micronutrientes: hierro, folatos, vitamina A, yodo y flúor teniendo en cuenta la investigación, fortificación, suplementación, complementación, educación y monitoreo y evaluación.⁽²⁸⁾

Los estudios realizados posteriormente en las comunidades centinelas de San Antonio de Nicoya y Desamparados señalan una mejoría en este sentido, la cual ha sido atribuida a la

fortificación de la harina de trigo y de maíz, la leche y el arroz con el hierro y ácido fólico, entre otros micronutrientes. Estos programas de fortificación no solo han disminuido las anemias nutricionales, sino que han contribuido a reducir en más del 60%, los defectos congénitos del tubo neural.⁽²⁹⁾

DATOS DE INCIDENCIA NACIONAL – ESTADÍSTICAS

Cuadro 2: Pacientes egresados con diagnóstico Anencefalia, según sexo. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Centro de Ciencias Médicas C.C.S.S. 2003-2010

Año	Total	Sexo	
		Masculino	Femenino
Total	3	2	1
2006	1	1	0
2007	1	1	0
2008	1	0	1

Fuente: Dpto. Registros y Estadísticas de Salud

Cuadro 3. Pacientes egresados con diagnóstico Anencefalia, según procedencia. Hospital Nacional Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Centro de Ciencias Médicas C.C.S.S. 2003-2010

Año	Total	Procedencia	
		San José	Alajuela
Total	3	2	1
2006	1	1	0
2007	1	1	0
2008	1	0	1

Fuente: Dpto. Registros y Estadísticas de Salud

Cuadro 4. Egreso de pacientes de labio y paladar hendido, según año y sexo Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” Centro de Ciencias Médicas C.C.S.S 2003 - 2011

Año	Total	Sexo	
		Masculino	Femenino
Total	1462	792	670
2003	233	123	110
2004	203	111	92
2005	224	124	100
2006	151	85	66
2007	124	69	55
2008	142	73	69
2009	114	59	55
2010	172	94	78
2011	99	54	45

Fuente: Dpto. Registros y Estadísticas de Salud.

Cuadro 5. Egreso de pacientes de labio y paladar hendido, según grupos de edad Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” Centro de Ciencias Médicas C.C.S.S 2003 - 2011

Año	Total	Grupos de Edad				
		< de 1 año	de 1 a 4	de 5 a 9	de 10 a 14	de 15 y más
Total	1462	339	531	282	223	87
2003	233	33	104	44	42	10
2004	203	40	72	48	35	8
2005	224	37	51	60	54	22
2006	151	33	36	52	21	9
2007	124	36	45	22	14	7
2008	142	48	56	14	15	9
2009	114	33	62	5	8	6
2010	172	47	71	25	20	9
2011	99	32	34	12	14	7

Fuente: Dpto. Registros y Estadísticas de Salud.

Cuadro 6. Egreso de pacientes de labio y paladar hendido, según año y procedencia Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” Centro de Ciencias Médicas C.C.S.S 2003 - 2011

Año	Total	Procedencia							
		San José	Alajuela	Cartago	Heredia	Guanacaste	Puntarenas	Limón	Desconocido
Total	1462	505	247	167	134	114	155	137	3
2003	233	84	33	18	27	18	27	26	0
2004	203	73	32	27	14	19	21	17	0
2005	224	74	38	25	19	28	25	15	0
2006	151	46	27	17	14	10	14	23	0
2007	124	50	22	9	11	9	13	10	0
2008	142	49	28	21	11	13	13	7	0
2009	114	31	25	15	9	9	15	8	2
2010	172	66	24	26	20	5	12	19	0
2011	99	32	18	9	9	3	15	12	1

Fuente: Dpto. Registros y Estadísticas de Salud.



Cuadro 7. Egreso de pacientes de Labio y Paladar Hendido, según clasificación CIE-10 y año Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” Centro de Ciencias Médicas C.C.S.S 2003 – 2011

Código	Descripción	Total	Año								
			2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
	Total	1462	233	203	224	151	124	142	114	172	99
Q37.9	Fisura del paladar con labio leporino unilateral, sin otra especificación	377	42	48	44	27	40	34	19	82	41
Q35.9	Fisura del paladar unilateral, sin otra especificación	320	76	50	38	24	27	28	28	28	21
Q37.1	Fisura del paladar duro con labio leporino, unilateral	154	39	37	61	5	5	2	3	1	1
Q36.9	Labio leporino, unilateral	144	16	13	15	13	11	13	17	31	15
Q35.1	Fisura del paladar duro, unilateral	125	22	24	36	10	12	5	0	10	6
Q37.5	Fisura del paladar duro y del paladar blando con labio leporino, unilateral	98	4	1	10	21	11	29	18	0	4
Q37.0	Fisura del paladar duro con labio leporino, bilateral	72	23	13	7	27	1	1	0	0	0
Q37.8	Fisura del paladar con labio leporino bilateral, sin otra especificación	58	5	11	5	2	5	1	5	15	9
Q37.4	Fisura del paladar duro y del paladar blando con labio leporino, bilateral	36	0	1	3	7	5	10	9	0	1
Q35.3	Fisura del paladar blando, unilateral	30	0	1	1	8	3	6	11	0	0
Q35.5	Fisura del paladar duro y del paladar blando, unilateral	22	1		1	3	3	13	1	0	0
Q37.3	Fisura del paladar blando con labio leporino, unilateral	8	1	3	3	0	0	0	1	0	0
Q37.2	Fisura del paladar blando con labio leporino, bilateral	6	2	0	0	2	1	0	0	1	0
Q36.0	Labio leporino, bilateral	4	1	1	0	0	0	0	1	1	0
Q35.8	Fisura del paladar bilateral, sin otra especificación	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Q35.2	Fisura del paladar blando, bilateral	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Q35.6	Fisura del paladar, línea media	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Q36.1	Labio leporino, línea media	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Fuente: Dpto. Registros y Estadísticas de Salud.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

En la mayoría de los países del mundo se permite legalmente el aborto terapéutico, al menos cuando la vida de la madre corre peligro, lo que ha permitido disminuir las tasas de mortalidad materna. Un criterio ampliamente aceptado al respecto, y que en general no ha causado conflictos éticos, es el de privilegiar la vida de la madre. Ha sido también el criterio más aceptado por las y los profesionales de salud.⁽³⁰⁾

En el caso de los embarazos en los cuales se ha confirmado el diagnóstico de anencefalia, el aborto terapéutico ha sido considerado una alternativa en algunos países, bajo el fundamento de proteger la salud mental de la madre, anticipando los procesos traumáticos ante el inicio de la relación de apego con su hijo (a) posterior al nacimiento, y la inminente pérdida con la muerte posterior del niño (a).

En nuestro país, la Constitución Política establece en el artículo 21 la vida humana como derecho inviolable.⁽³¹⁾ Por consiguiente, el aborto es ilegal, y son muy restringidos los casos en los cuales se contempla como viable el aborto terapéutico; reduciéndose a los casos en los cuales la vida de la madre se encuentra en franco riesgo de muerte o complicaciones severas asociadas a la evolución del embarazo. Sin embargo, no existe una legislación que contemple la salud mental de la madre ante una situación como lo es el nacimiento de un niño (a) con anencefalia, u otras lesiones incompatibles con la vida, diagnosticados desde etapas tempranas del embarazo.

Al respecto, la literatura internacional se refiere a múltiples casos, en los cuales se ha generado controversia ante los litigios legales desarrollados entre ambas posiciones, los que defienden el derecho de la madre a elegir el aborto como opción, y por el otro lado los que defienden la vida del no nacido, a pesar del diagnóstico de enfermedades o lesiones incompatibles con la vida.

La incidencia de anencefalia entre los embarazos es mucho más difícil de determinar que entre los nacidos vivos ya que los DTN pueden

ser detectados por medio de ultrasonido o amniocentesis, por lo que algunas embarazadas prefieren el aborto, ya sea legal o ilegalmente. En algunos países se permite el aborto bajo indicaciones de fetos con anencefalia o cuando el parto implica problemas para la salud de la madre.⁽³²⁾

La mayoría de fetos con anencefalia nacen vivos, pero no están concientes o no son viables y pronto mueren. Algunos nacen con un bulbo raquídeo rudimentario que les permite acciones reflejas tales como respirar y ocasionalmente responder a estímulos como el sonido o el tacto; sin embargo esto no es suficiente para que puedan vivir, durando horas y en pocos casos días.⁽³²⁾

La legalidad o ilegalidad de los abortos siempre ha sido un tema de mucha controversia, en el caso específico de anencefalia, en noviembre del 2005 atrajo la atención internacional cuando al Comité de Derechos Humanos UN llegó el caso de KL vs Perú donde el país fue demandado por la violación de múltiples derechos humanos contra una paciente de 17 años de edad que fue diagnosticada con un embarazo con anencefalia en un hospital en Lima. En Perú el aborto es legal bajo la indicación de este diagnóstico, sin embargo el director del hospital negó la autorización necesaria para el procedimiento que el ginecólogo a cargo de la paciente había solicitado junto con el consentimiento tanto de la menor como el de la madre. Dado que se le negó el aborto, la joven paciente siguió con el parto y le dio de amamantar al recién nacido por los pocos días que vivió, cayendo en una fuerte depresión, afectando su salud mental gravemente.⁽³²⁾

Ante el caso, el Comité de Derechos Humanos encontró cruel, inhumano y degradante el trato hacia KL, así como una violación a su privacidad en la obstrucción de sus medios legales para cumplir con el consejo de su ginecólogo y por ende, en la violación de sus derechos por un remedio legal.⁽³²⁾

En este caso, un juez en contra consideró injustificable privarle las pocas semanas de vida que le quedaban al feto para mitigar el daño mental a la madre, el cual él consideraba podía



ser tratado con un adecuado soporte psicológico, sin embargo, la mayoría de jueces encontraron que forzar a la madre a enfrentar los riesgos tanto mentales como físicos de continuar con un embarazo y dar a luz un feto que no tiene la posibilidad de vivir afuera del útero, era una tortura. Esta decisión parece que ha reforzado a otras cortes a seguir el mismo razonamiento.⁽³²⁾

Éticamente hay una diferencia con respecto a la terminación de un embarazo temprano a un embarazo tardío. Por ejemplo, en 1996 en la corte de los Países Bajos (Europa) se presentó un caso para tratar un aborto tardío. En el reporte de 1998 se declaró que, dado que la muerte del bebé era inevitable durante o después del parto, por ejemplo cuando el feto tiene anencefalia; el aborto tardío era permisiblemente ético a petición o consentimiento de los padres. El reporte aceptaba los abortos en el tercer trimestre en este tipo de casos como algo moralmente permisible, mientras que abortos de menor gestación como una maldad.⁽³²⁾

CONCLUSIONES

Un delicado equilibrio entre el crecimiento de las estructuras óseas y la presión de líquido cefalorraquídeo es necesario desde las primeras etapas de gestación para lograr el desarrollo normal del sistema nervioso central y del hueso circundante; esto porque un aumento en la relación de la presión con la restricción del mesodermo causará el fracaso en el cierre del tubo neural, y por consiguiente la aparición de las patologías asociadas al mismo. A su vez, la evidencia sugiere una fuerte relación entre el proceso de neurulación y de embriogénesis con la evolución del desarrollo estructuras pertenecientes al neurocráneo y al viscerocráneo.

Durante el desarrollo embrionario, se va a tener una mayor susceptibilidad a los defectos del tubo neural durante la cuarta semana, y una mayor tendencia a los defectos en el desarrollo craneofacial, específicamente el paladar primario, durante la sexta semana.

La anencefalia es una de las malformaciones más comunes del tubo neural, causada por un

fallo en el cierre en su muesca anterior, durante el desarrollo embrionario del SNC y es caracterizada por la inexistencia parcial o total cerebral y de la bóveda craneal. Todavía no se conoce la causa de esta enfermedad pero se le atribuyen como posibles potenciadores a la exposición a toxinas ambientales y/o a la baja ingesta de ácido fólico por parte de la madre durante el embarazo.

Si bien las causas de las anomalías orofaciales, como el labio y/o paladar hendido, son multifactoriales; los recientes avances en tecnología genética y molecular, así como el mayor conocimiento de la embriogénesis implicada en el proceso de desarrollo intrauterino, nos permite correlacionar la aparición de las mismas con las alteraciones en la línea media y los DTN.

Considerando la aparición concomitante de anomalías craneofaciales, entre ellas las hendiduras orofaciales, y los DTN; y el incremento en el riesgo de aparición de las mismas, secundario al déficit de folato, o bien, las alteraciones en el metabolismo del mismo; se considera de importancia la suplementación con dicha vitamina, en la dosis recomendadas, tanto a las mujeres embarazadas, como a las poblaciones en edades reproductivas.

Se requiere continuar realizando estudios retrospectivos, a fin de evaluar los cambios en la incidencia de los DTN y otras malformaciones craneoencefálicas, asociados al uso de suplementos de ácido fólico, tanto por medio de la fortificación de alimentos, como por el uso de suplementos vitamínicos a las poblaciones en riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bassuk, A. y Z. Kibar. (2009). Genetics Basis of Neural Tube Defects. *Semin Pediatr Neurol*, 16, 101-110.
2. Tunobilek, G., Alanay, Y., Uzun, H., et al. (2010, September). Intracranial and Extracranial Malformations in Patients With Craniofacial Anomalies. *Journal of Craniofacial Surgery*, 21, 5.
3. Carey, R., Dufour, Kafka, M., Kurec, A., Mark Lu, C., et al. (2011). Neural Tube Defects. *Lab*

- test online, American Association for Clinical Chemistry. Last reviewed on May 16, 2011. Online access: <http://labtestsonline.org/>.
4. Sadler, T.W. (2010). *Langman, Embriología Médica* (11° ed) España: Lippincott Williams & Wilkins.
 5. Suárez, F., Ordóñez, A. e I. Zarantel. (2010). Defectos del Tubo Neural y Ácido Fólico: Patogenia, Metabolismo y Desarrollo Embriológico. Revisión de la Literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 61(1), 49-60.
 6. Williams, H. (2008). A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida. *Cerebrospinal Fluid Research*. 5, 7.
 7. Sorolla, J.P. (2010). Anomalías Craneofaciales. *Rev Med Clin Condes*. 21(1), 5-15.
 8. Yépez, R. y A. Romano. (2008). Las malformaciones congénitas de la cabeza: una diferencia con la modificación cefálica de tipo étnico-cultural. *An. Antrop.* 42, 31-64.
 9. Mueller, D. y V. Callanan. (2007). Congenital Malformations of the Oral Cavity. *Otolaryngologic Clinics North America*. 40, 141-160.
 10. Mossey, P., Litte, J., Munger, R., Dixon, M. and W. Shaw. (2009). Cleft lip and palate. *Lancet*, 374, 1773-1785.
 11. Paneta, N., Gupta, D., Slater, B., Kwan, M., Liu, K. y M. Longaker. (2008). Tissue Engineering in Cleft Palate and Other Congenital Malformations. *Pediatric Research*. 63, 545-551.
 12. Juriloff, D. M., Harris, M. J., McMahon, A. P., Carroll, T. J. y A. C. Lidral. (2006). *Wnt9b* is the mutated gene involved in multifactorial nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in A/WySn mice, as confirmed by a genetic complementation test. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 76, 574-579.
 13. Zhang, Z. Chang, H. Li, Y. Zhang, T. Zou, J. Zheng, X. y J. Wu. (2010). MicroRNAs: Potencial regulators involved in human anencephaly. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 42, 376-374.
 14. Beaudin, A. y P. Stover. (2007). Folate mediated one carbone metabolism and neural tube defects: Balancing genome synthesis and gene expression. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 81, 183-203.
 15. Tica, V., Beghim, M., Tica, I., Zaher, M. y E. Beghim. (2009). Anencephaly: pitfalls in pregnancy outcome and relevance of the prenatal exam. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 50(2), 295-297.
 16. Kinsman, S. L. y M. V. Johnston. (2007). Congenital anomalies of the central nervous system. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; chap 592.
 17. Bhaskar, L., Murthy, J. y G. Babu. (2011). Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and orofacial clefts. *J Arch Oral Bio*. 56, 723-737.
 18. Campbell, Costello y Ruiz. (2010). Cleft Lip and Palate Surgery: An Update of Clinical Outcomes for Primary Repair. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*, 22, 43-58.
 19. Kasten et al. (2008). Team Care of the Patient with Cleft Lip and Palate. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 38, 138-158.
 20. Blom, J & Y. Smulders. (2011). Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis*. 34, 75-81.
 21. Toriello, H. (2011). Policy statement on folic acid and neural tube defects. *Genetics IN Medicine*. 13, 6.
 22. Pacheco, S., Braga, C., Impieri de Souza, A. & J. Figueiroa. (2009). Effects of folic acid fortification on the prevalence of neural tube defects. *Rev Saúde Pública*, 43(4).
 23. Yazdy, M. M., Honein, M. A. y J. Xing. (2007). Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of the U.S. grain supply. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 79, 16-23.
 24. López, J. S., Castilla, E. E. e I. M. Orioli. INAGEMP. (2010). Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A.*, 52A, 2444-58.
 25. Ahrens, K., Yazdy, M., Mitchell, A. y M. Werler. (2011). Folic Acid Intake and Spina Bífida in the Era of Dietary Folic Acid Fortification. *Epidemiology*, 22, 5.



26. Calvo, E. y A. Biglieri. (2008). Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. Arch Argent Pediatr, 106(6), 492-498.
27. Gómez, G. (2009). Micronutrientes y enfermedades crónicas: ¿Hacia dónde apunta la evidencia científica? Acta médica costarricense. 51, 3, 147-154.
28. C. R., Ministerio de Salud. (1999). Plan Nacional de Salud para la prevención de Deficiencias en Micronutrientes 1999-2002. Instituto Costarricense de Investigación y enseñanza en nutrición y salud. Caja Costarricense del Seguro Social- Ministerio de Educación Pública.
29. Ulate, E. (2007). Duodécimo informe del Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible. Informe Final. Principales tendencias de la situación nutricional de la población de Costa Rica y su atención en el periodo 1996-2006. San José, C. R.: CONARE.
30. Sagot, M. y A. Carcedo. (2002). Aborto inducido: ética y derechos. Med. leg. Costa Rica. 19, 2, 63-77.
31. Constitución Política de la República de Costa Rica. (1949). Título IV. Derechos y garantías individuales. Artículo 21. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa.
32. Cook, R., Erdman, J., Hevia, M. y B. Dickens. (2008). Ethical and legal issues in reproductive health: Prenatal management of anencephaly. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 102, 304-308.



Figura 3: Se observa la inexistencia parcial del telencéfalo y la ausencia total de la bóveda craneal del feto estudiado.



Figura 4: Se observa la presencia de paladar hendido y labio leporino en el feto estudiado