

Mielomeningocele: estado actual de la profilaxia

Drs. Abraham Krivoy, Jaime Krivoy, Mauricio Krivoy

El avance natural de la ciencia ha abierto nuevos caminos en la profilaxia de los disrafismos y en particular de los mielomeningoceles (Figuras 1 y 2), que tantos estragos humanos, psicológicos, familiares y económicos han venido produciendo.

En este informe revisaremos someramente los siguientes títulos para conocimiento de nuestra comunidad: ácido fólico, pruebas pantallas en el embarazo, alfa-feto proteína en sangre materna, ecograma, amniocentesis y biopsia de vellosidades coriónicas.

Acido fólico

La vitamina B9 o ácido fólico ha demostrado un impacto profiláctico contra la espina bífida con reducción del 72 %. En un estudio multicéntrico en el cual participaron 33 centros de 7 países, se evaluó el efecto de la prueba de 4 mg diarios de ácido fólico. Los resultados comunicados en julio de 1991 no mostraron ningún efecto secundario del ácido fólico en las madres reclutadas y sus hijos evaluados hasta hoy.

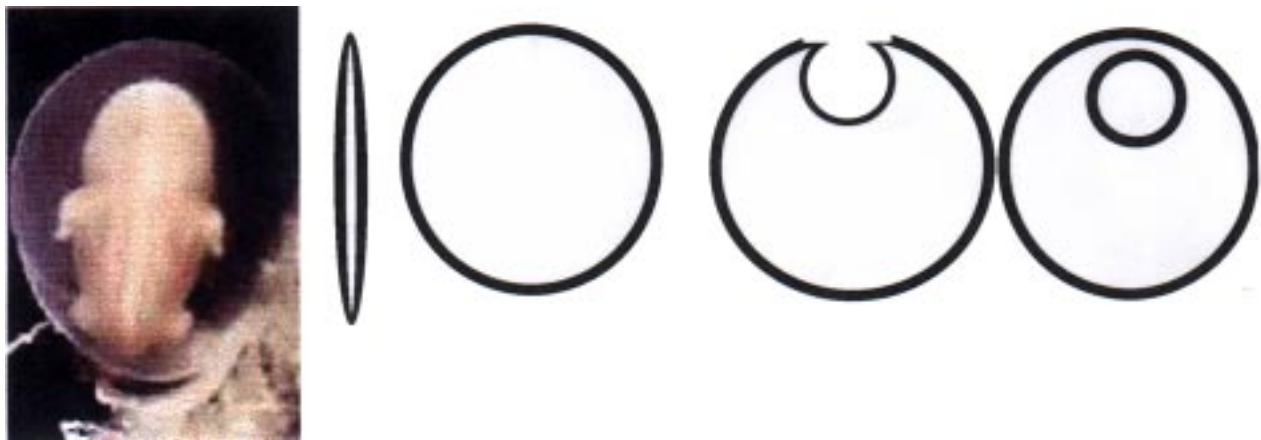


Figura 1. Feto de 6 semanas con su canal neural cerrado representado por la delgada elipse. Los círculos subsiguientes son cortes transversales y representan el canal neural antes del día 19, abierto. El primer círculo representa al canal neural. El círculo central cuando ya comienza el cierre de los bordes y en el tercer círculo ya se formó el tubo neural cerrado.

MIELOMENINGOCELE

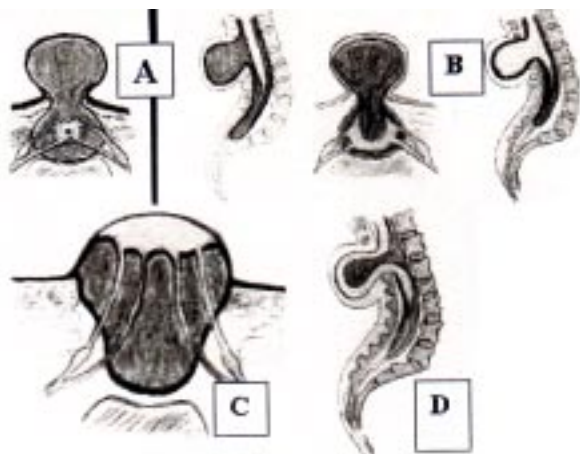


Figura 2. Variedades de espina bífida: A: meningocele. B: siringomielocelo. C-D: mielocelo.

Como aplicación práctica, toda mujer de alto riesgo (aquellas que han tenido hijos con defectos neurales, en madres portadoras de este defecto o que tengan familiares consanguíneos o su esposo con el defecto) requieren tomar 5 mg de ácido fólico diariamente, desde un mes antes del embarazo, como mínimo y hasta las 12 semanas del embarazo. Actualmente se discute si la dosis se puede rebajar a 4 mg diarios. Otros recomiendan comenzar hasta 3 meses antes del embarazo.

Las mujeres no incluidas en el grupo de alto riesgo se benefician igualmente con la dosis de 4 mg diarios, dosis que se hallan en los diferentes complejos B. Las madres con familiares con espina bífida deben asistir al “consejo genético”.

Toda mujer que planea embarazarse, sea de alto riesgo o no, debe incluir en su dieta los alimentos que contienen ácido fólico en forma natural: cebada, habas, judías, habichuelas horneadas, lentejas, guisantes, garbanzos, endibias, vegetales verdes, levadura de cerveza, arroz, naranjas o su jugo, granos de soya, *sprout*, gérmen de trigo y trigo.

Los vegetales deben someterse a poco calor ya que las altas temperaturas destruyen las vitaminas. El hígado no debe consumirse, por su alta concentración en vitamina A, que si se une a las dosis de otras vitaminas, producen alteraciones en el niño. Hay sustancias, como los anticonvulsivos, que antagonizan con la absorción de ácido fólico (1).

Las harinas pueden enriquecerse con ácido fólico. El 13 de enero de 2000, el ministerio de salud de EE.UU agregó 240 microgramos de ácido fólico y complejo B por cada 100 gramos de harina de trigo, con el fin de reducir en un 41 % las malformaciones congénitas, particularmente la espina bífida y la hidrocefalia. Esta medida es debida a que por lo regular sólo el 50 % de las embarazadas aceptan el plan dietético; el resto lo desconocen. De allí la importancia de la recomendación sistemática del suplemento dietético durante el embarazo. La niacina y la tiamina se administran junto con hierro y calcio para reponer lo perdido durante el proceso, controlando con los suplementos agregados a las harinas. Las mujeres que no planean embarazarse no suelen tomar suplementos dietéticos (2).

En Gales sólo en el año 2000, ocurrieron 450 casos de espina bífida. El meningocele medio torácico grande es otra forma de defecto del tubo neural. El polimorfismo genético debido a las mutaciones en el gen tetra-hidrofolato-metileno reductasa puede aumentar el riesgo para estos defectos (3). El folato es un cofactor para esta enzima que es parte de la ruta del metabolismo de homocisteína en las células. Los genes C677T y las mutaciones de A1298C están asociadas con las concentraciones elevadas de las homocisteínas maternas y son un riesgo elevado para los defectos del tubo neural. Las madres que complementan sus dietas durante el embarazo con precursores del folato, a menudo pueden reducir este riesgo.

No se conoce bien como se previenen las disrafias con el ácido fólico. Algunos estudios sugieren que corrige una deficiencia nutricional, mientras que otros señalan que ayuda a compensar los errores innatos de la misma manera como el organismo procesa el ácido fólico natural.

En un estudio reciente se determinó que hasta 1 de cada 7 personas puede ser portadora de una mutación genética que provoca una insuficiencia de ácido fólico, incluso consumiendo una dieta con la cantidad requerida del ácido en la forma natural presente en los alimentos. Estas personas tienen problemas para metabolizar el ácido así consumido y convertirlo en formas que el organismo pueda utilizar, lo que resulta en niveles más bajos en la sangre. Los estudios sugieren que las mujeres con esta mutación tienen mayor riesgo de bebés con disrafias. Sin embargo, la ingestión de ácido fólico sintético incrementa su nivel en la sangre y parece

reducir la probabilidad de hijos con la enfermedad.

Además de contribuir a la prevención de ciertos defectos congénitos, el ácido fólico cumple otra importante función durante el embarazo. Una embarazada necesita una mayor cantidad de ácido fólico para producir los glóbulos sanguíneos adicionales que necesita. También es fundamental para permitir el rápido crecimiento de la placenta y el feto. Es necesario para la producción del ácido desoxirribonucleico nuevo a medida que se multiplican las células. Sin las cantidades adecuadas de ácido fólico, la capacidad de división de las células podría verse afectada y posiblemente ocurriría un crecimiento pobre del feto o de la placenta. En un estudio se descubrió que en las mujeres con déficit de ácido fólico hay más probabilidad de dar a luz un bebé prematuro o de bajo peso al nacer (menos de 5 1/2 libras o 2 1/2 kg) (4).

Evaluación prenatal: pruebas pantallas

Con la amniocentesis se descarta si el eco dio espina bífida, pero se usa si hay dudas respecto a alteraciones cromosómicas tipo Down. Se realiza entre las 16 y 20 semanas del embarazo, época en que se realiza el eco de modo que se pueda determinar la ubicación del feto y la placenta.

Se trata de una prueba ambulatoria con anestesia local y aguja fina, que retira una muestra del líquido amniótico que se envía al laboratorio. Las quejas pos amniocentesis son molestia laríngea y presión abdominal; se deben evitar esfuerzos. En una semana da resultados sobre espina bífida y en tres semanas detecta Down, Turner, Tay Sachs, alteraciones ligadas al sexo y el sexo del feto. Las complicaciones son inferiores al 1 % (5).

La asistencia a la consulta prenatal es una condición cultural que toda futura madre debe incorporar a su cerebro y su conducta. Es responsabilidad de los ministerios de salud contribuir a su desarrollo.

Alfa feto proteína en sangre materna

Es un antígeno oncofetal. Se trata de una glicoproteína con una vida media de 4 a 5 días. Puede mostrar niveles relativamente altos en fetos normales. Se produce en la membrana vitelina, el tubo digestivo y el hígado fetal, presentando el valor máximo a las 7-8 semanas de vida fetal,

disminuyendo luego progresivamente. Hacia los diez días del nacimiento se hace prácticamente indetectable, manteniéndose así el resto de la vida del individuo.

Los valores de referencia, (Standard WHO 72/225), para hombres y mujeres, a partir de los 15 años, oscilan entre 0,0 y 5,0 UI/mL. Debe tenerse en cuenta que desde el nacimiento hasta unos meses de vida, los valores de referencia son mucho más elevados, decreciendo paulatinamente.

La prueba se debe realizar entre las 16 y 18 semanas del embarazo, pues los niveles elevados en sangre hablan a favor de defectos del tubo neural abierto (espina bífida). Se consideran elevados valores superiores al promedio de la semana correspondiente multiplicado por 2,5. El nivel bajo orienta hacia el síndrome de Down. Como tales se consideran los valores inferiores a la semana correspondiente multiplicados por 0,5. Estos resultados deben comprobarse con ultrasonido y amniocentesis. Para interpretar sus valores durante el embarazo, sus promedios son:

Semanas de embarazo	12	13	14	15-16	17	18-19	20
UI/mL de alfafetoproteína	17,5	20,8	24,5	29,0	34,3	48,1	67,3

El examen de alfa-fetoproteína lamentablemente no es un examen rutinario en muchos centros. Los resultados se obtienen en menos de 1 semana y no pone en riesgo a la madre o al niño.

Actualmente se recomienda triple tamizaje (*screening*), determinación conjunta de fetoproteína y subunidad beta libre de la coriónica, que junto con la edad materna permiten calcular el "índice de riesgo". Es importante calcular la edad del embarazo mediante ecografía y tener en cuenta si el embarazo es múltiple.

Como la mayoría de los "marcadores tumorales" su valor de tamizaje es pobre, dada su baja sensibilidad y especificidad, pero es un buen instrumento para el seguimiento del tratamiento y pos tratamiento. Se eleva en el cáncer del hígado, primitivo y secundario. En el del testículo asociado a la beta-HCG, en el teratoblastoma y el cáncer de origen germinal. En los del ovario: cariocarcinoma, teratoblastoma y carcinoma embrionario.

Ultrasonograma

Es indoloro y puede realizarse en cualquier etapa del embarazo. No tiene riesgo para la madre o el niño. Entre las 6 y 9 semanas de embarazo se requiere un transductor transvaginal. Entre las 12 y 16 semanas permite confirmar la edad del feto y si hay o no gemelos.

La mejor edad para la visualización de anomalías es entre las 18 y 20 semanas de gestación. Debe captarse la columna y el cráneo (6).

Muestras de vellosidades coriónicas

No detecta espina bífida y se usa para determinar condiciones que la amniocentesis no puede descubrir antes de las 16 semanas. Complementa el riesgo desde 10 a 14 semanas o entre 18 y 20 semanas, cuando las otras pruebas muestran alteraciones. El ultrasonido es necesario para localizar la zona de la biopsia. El procedimiento es doloroso. No se requiere anestesia general, se recomienda reposo por 3 horas y una vez en la casa, evitar esfuerzo por 48 horas. El resultado se obtiene entre 1 y 2 semanas. Diagnostica patologías antes que la amniocentesis. Los riesgos de complicaciones son similares a las de la amniocentesis si se realiza en las 18 semanas o mayores si se realiza antes. La decisión para la realización de estas pruebas es un punto a considerar por la pareja.

Vacunaciones

Tos ferina: no existe contraindicación en las espina bífidas ni en la hidrocefalia. Tampoco en los casos con historia convulsiva de los padres.

Rubéola: está contraindicada en presencia de enfermedad maligna; cuando se ha administrado otra vacuna viva inyectada en las tres semanas anteriores; cuando hay historia de alergia a los huevos que se manifiesta por prurito, *rash* difuso, edema bucal o de garganta, disnea, etc. También cuando ocurran enfermedades con altas temperaturas; en estos casos se puede administrar después de la recuperación.

Meningitis: la de *Haemophilus influenzae* tipo B, debe indicarse a los menores de 4 años. En

menores de 13 meses se requieren 3 dosis de la misma vacuna. Una dosis a partir de los 14 meses. Se debe inyectar en el miembro contrario al miembro donde se inyecta simultáneamente otra vacuna. Por encima de los 4 años la mayoría de los niños han adquirido inmunidad. No hay efectos secundarios.

Consejero genético

Involucra un abanico de posibilidades: soporte y aclaratorias sobre la patología. Otros interesados solicitan información sobre las pruebas y los riesgos genéticos propiamente dichos.

Otras veces buscan orientación para decidir conductas donde la ambivalencia los tiene atrapados. Las preguntas corrientes de la embarazada son: ¿por qué a mí? ¿es el problema genético? ¿podrá repetirse? Hay pruebas especiales para futuros embarazos.

La meta del consejero no es realizar decisiones por los padres, quienes son los que deben hacerlo. Pero sí capacitarlos para ayudarlos en las decisiones. Cada caso presenta necesidades individuales.

Hay circunstancias complejas, éticas, religiosas, morales, en cada persona y en cada país, como el diagnóstico prenatal de una anencefalia. Debido a las implicaciones genéticas involucradas la autopsia de la criatura sería contributiva.

REFERENCIAS

1. Locksmith GJ, Duff P. Preventing neural defects: The importance of periconceptional folic acid supplements. *Obstetrics and Gynecology* 1998;91:1027-1034.
2. Schwarz RH, Johnston RB. Folic acid supplementation when and how. *Obstetrics and Gynecology* 1996;88:886-887.
3. Molloy A, Schwarz RH, Johnston RB. Thermolabile variant of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red cell folate: Implications for folate intake recommendations. *The Lancet* 1997;349:1591-1593.
4. Scott JM. How does folic acid prevent neural tube defects? *Nature Medicine* 1998;8:895-896.
5. Emery A, Rimoin D. Principles and practice of medical genetics. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1990.
6. Milunsky A. Genetic disorders and the fetus. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996.