III. Aspectos nutricionales en las malformaciones craneofaciales

Óscar C Thompson-Chagoyán,* Simón Kawa-Karasik**

Es conocido que algunos defectos congénitos como el labio y paladar hendido, la espina bífida y las malformaciones cardíacas pueden presentarse con mayor frecuencia en los familiares de individuos afectados. A este tipo de alteraciones se les describen como padecimientos genéticos multifactoriales. La etiología multifactorial implica la interacción de múltiples genes con múltiples factores ambientales en la etiología de casos individuales para producir agregación familiar que no sigue los patrones Mendelianos simples.^{1,2}

Es importante señalar la presencia de diversas etiologías para este tipo de desórdenes. Por ejemplo, el labio y paladar hendido pueden presentarse debido a defectos en genes únicos, asociados a alteraciones cromosómicas; sin embargo, la mayoría de los casos

aparentemente están asociados a múltiples factores genéticos y ambientales. Por todo esto, las causas de las malformaciones congénitas pueden ser categorizadas como de origen desconocido (50 a 75%), genético (30%, donde 20 a 25% se deben a mutaciones genéticas y 5 a 10% a anomalías cromosómicas) o por factores ambientales (5 a 10%); y existen algunas que ocurren en forma espontánea, en las que no encuentran anomalías aparentes del genoma ni influencia demostrable del ambiente. La mayoría de estas alteraciones son letales, por lo que los productos se pierden en etapas tempranas de la gestación. Como se mencionó, la etiología de la mayoría de las malformaciones congénitas humanas es desconocida, sin embargo, es probable que una proporción significativa de alteraciones de

* *División de Apoyo Nutricio. Hospital General Dr. Manuel Gea González. S.S.A.*

** *División de Investigación Clínica del Hospital General Dr. Manuel Gea González. S.S.A.*

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Óscar C Thompson Chagoyán, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Toriello Guerra, México, 14000, Distrito Federal. E-mail.: oscarth@hotmail.com

etiología desconocida tengan un importante componente genético. Las malformaciones que tienen un riesgo alto de recurrencia, tales como el labio y paladar hendidos, la anencefalia, la espina bífida, algunas enfermedades cardíacas congénitas, la estenosis pilórica, el hipospadias, la hernia inguinal, el pie equinovaro y la luxación congénita de la cadera pueden ser consideradas tanto enfermedades poligénicas hereditarias como debidas a múltiples factores (multifactoriales).^{1,3-5}

En la enfermedad genética multifactorial existen componentes genómicos que consisten en múltiples genes en loci independientes cuyos efectos actúan de manera acumulativa. Un individuo que hereda una combinación particular de genes tiene un riesgo relativo que se combina con un componente ambiental, de tal forma que al sobrepasar un umbral de significancia biológica el individuo es afectado por un padecimiento multifactorial. La etiología multifactorial implica la interacción de varios genes con factores ambientales, lo cual condiciona agregación familiar que no sigue los patrones Mendelianos simples.⁶

Además de los estados poligénicos se conocen muchas mutaciones de un solo gene en las cuales existe una respuesta anormal a factores ambientales. Algunos ejemplos de interacción entre genes y factores ambientales son aquellas alteraciones monogénicas, clínicamente significativas que producen respuestas idiosincrásicas a medicamentos.

Existen otros factores que determinan o agravan la presentación de algunos rasgos genéticos, como la presencia o ausencia de ciertos nutrientes, interacciones que son particularmente importantes durante la gestación.

Los componentes nutricionales juegan un papel importante durante las etapas tempranas del desarrollo, entre ellos se encuentran el ácido retinoico y el ácido fólico.

El ácido retinoico (AR) es un miembro de los factores fisiológicos de crecimiento, diferenciación y reproducción que incluyen a la vitamina A, sus derivados y los arretinoides. La mayoría de los retinoides se obtienen por medio de la dieta como ésteres de retinil o beta-caroteno.

El papel que juegan los retinoides en el desarrollo es conocido desde hace mucho tiempo. Por ejemplo, animales a los cuales se les elimina la vitamina A en útero presentan micro-oftalmia, labio y/o paladar hendido, anomalías cardíacas, anomalías urogenitales y miembros malformados. También se ha observado que disminuye la queratosis en fetos de ratón y produce lo contrario en roedores adultos.⁷ En ratones transgénicos propicia la maduración epidérmica.⁷ Es esencial para la esquelotogénesis normal pero produce disminución de la condrogénesis cuando se encuentra en exceso.⁸ También favorece la diferenciación celular en la mayoría de los sistemas de desarrollo normal y neoplásico.^{9,10}

Es indispensable para el crecimiento craneofacial normal, sin embargo, también puede perturbar el creci-

miento y diferenciación de varios tipos de células embrionarias, por lo que se ha considerado como inductor de malformaciones craneofaciales, tanto en animales como en el hombre.¹¹⁻¹⁷ Algunas de sus funciones conocidas incluyen: mantener la integridad de los epitelios,¹⁸ es necesaria para el crecimiento normal de los dientes,¹⁹ y de la epidermis.⁷

En humanos se determinó el potencial teratogénico del AR en embarazos que presentaron exposición fetal a isotretionina, un retinoide recetado en casos severos de acné recalcitrante. La exposición a isotretionina se asoció con un riesgo elevado de presentar las siguientes malformaciones congénitas: microtia/anotia, micrognatia, labio hendido, defectos cardíacos, anomalías del timo, anomalías retinianas o del nervio óptico, malformaciones del sistema nervioso central. Múltiples estudios han resaltado la asociación de las malformaciones craneofaciales con el ácido fólico, la vitamina A, el ácido retinoico y sus antagonistas.^{8,12-15,1,20,23,25-31}

Debe destacarse una exposición ambiental, no puede considerarse teratogénica, a menos que la dosis, ruta de exposición y el estadio del embarazo donde la exposición ocurrió sean documentadas. El señalar un agente como teratogénico sólo indica que tiene el potencial para producir malformaciones congénitas aunque no siempre se produzcan dichas alteraciones, un ejemplo de esto es la talidomida, si se administra una dosis de 50 mg en el 26º día postconcepción, representa un riesgo significativo de producir malformaciones en el producto, la misma dosis tomada en la 10ª semana del embarazo puede no resultar en malformaciones y seguramente una dosis de 1 mg tomada en cualquier tiempo de gestación no producirá malformaciones.³

Para evitar etiquetar como teratogénico a un componente del ambiente que no lo sea, deben tomarse en cuenta estos cinco principios básicos de la teratología y de la biología del desarrollo:

1. La exposición a teratógenos sigue una curva toxicológica de dosis-respuesta. Hay un umbral antes del cual no se observa el efecto, pero cuando la dosis lo sobrepasa, aumentan la severidad y la frecuencia de los efectos.
2. El tamaño de la exposición y el estadio embrionario en el cual ocurre son críticos para determinar cuáles efectos se producirán. Algunos teratógenos tienen un periodo amplio de sensibilidad y otros lo tienen muy estrecho.
3. Ni siquiera el más potente teratógeno puede producir todas las malformaciones.
4. La mayoría de los teratógenos están asociados con un grupo estrecho de malformaciones congénitas que resultan después de la exposición durante un periodo crítico del desarrollo embrionario. Este grupo reducido de malformaciones es referido como

el síndrome que describe los efectos teratogénicos del agente.

5. Aunque un grupo de malformaciones puede hacer pensar en cierto teratógeno, no siempre es posible confirmar el agente causal definitivo; por otro lado, la presencia de cierta malformación puede eliminar la posibilidad de que un agente teratógeno particular sea el responsable.

Aun cuando se tomen en cuenta y se cumplan estas recomendaciones, en muchas ocasiones no son suficientes para catalogar a un componente del ambiente como teratogénico, por lo que se hace necesario evaluar al factor sospechoso con los criterios experimentales propuestos por Jechau y Rehuye.³

Las vitaminas no siempre cumplen todos los criterios para ser asignadas como agentes causales de las malformaciones craneofaciales, sin embargo, cumplen con la mayoría de ellas, razón por la cual son consideradas como teratogénicos dependientes de la dosis y del momento de la exposición.

Aún se desconocen los mecanismos precisos por los cuales las vitaminas producen malformaciones congénitas, sin embargo, existen varias teorías para explicar estas asociaciones:

Para el ácido fólico se ha propuesto que algunos agentes actúan como sus antagonistas o provocan una disponibilidad inadecuada de folatos en el embrión.¹ Otros autores sugieren que el efecto teratogénico puede ser debido más a un bloqueo metabólico que a una simple deficiencia y que este bloqueo puede ser por una alteración en la metionina sintetasa que es dependiente de folato y es la enzima principal para la síntesis de mielina y ácido tetrahidrofólico, ambos necesarios para la síntesis de DNA; así que su mal funcionamiento lleva a elevación de los niveles séricos de homocisteína. Esta propuesta se ve apoyada por el hallazgo de niveles mayores de homocisteína en mujeres que tuvieron niños con malformaciones congénitas cuando se les compara con aquéllas cuyos niños nacieron sin defectos.¹

Una de las hipótesis sobre la acción de la vitamina A y el ácido retinoico, postula que influyen la expresión de genes homeóticos (Hox) así como la de otros genes relacionados con patrones de formación en el desarrollo prenatal, a través de una serie de proteínas citoplasmáticas de unión y de receptores intracelulares para el ácido retinoico.³²⁻³⁵ Otro de los mecanismos de acción del ácido retinoico involucra la inducción de apoptosis en células blancas las cuales tienen receptores funcionales para AR, que al activarse actúan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes asociados a crecimiento y diferenciación incluyendo los de la vía apoptótica.

La etiología de estos defectos es compleja por la participación de factores ambientales, genéticos y la

interacción de ambos, aún se desconoce mucho sobre el papel que tiene la genética en la producción de la susceptibilidad al ambiente. Se ha sugerido que existen cuatro categorías de genes con mayor susceptibilidad genética y son:

1. Genes expresados en un área del embrión o en un período particular del desarrollo del arco palatino, tales como los que codifican a los factores transformantes del crecimiento alfa y beta (TGF alfa, TGF beta 2, TGF beta 3).
2. Genes que tienen actividades biológicas ligadas a la patogénesis de labio hendido y paladar hendido sin una participación directa (el receptor de retinoico (RAR), el receptor de la metilentetrahidrofolato reductasa (RMTHF) y el receptor del ácido fólico (RFOL1).
3. Genes o locis identificados en animales de experimentación como los genes homeóticos MSX-1 y el MSX-2.
4. Genes involucrados en la interacción con el metabolismo xenobiótico como aquéllos encontrados en el sistema del citocromo P-450.^{21,22,24}

La identificación de la importancia de una ingestión adecuada de ácido fólico en mujeres en edad reproductiva es el precursor para la prevención de defectos congénitos ocasionados por componentes nutricionales que son importantes para el desarrollo normal.

La mayoría de los estudios realizados muestran un descenso significativo que varía entre 48 y 100% de los casos de malformaciones congénitas cuando se administraron 4 mg por día de ácido fólico^{24-29,36,37} Aproximadamente el 30% de los casos son resistentes al ácido fólico pero responden a la administración de ácido retinoico.¹ Los estudios realizados en humanos han empleado varias dosis (la máxima de 8 mg, en el estudio húngaro)³⁸ y esto no ha permitido definir, hasta el momento, la dosis ideal que debe aportarse para prevenir los defectos congénitos sin producir efectos secundarios.

Existe consenso entre los investigadores con que la suplementación debe iniciarse en la etapa inmediata previa al embarazo o cuando mucho en el primer mes de la gestación.^{28,31}

Tampoco se conoce la cantidad de vitamina A o de retinoides capaces de producir o prevenir el problema, sólo se sabe que cuando se utilizan cremas o se ingieren derivados de la vitamina A (por ejemplo isotretinoil) en las 6 semanas previas al embarazo y durante el primer trimestre del mismo, se produce una embriopatía por ácido retinoico.²³ La deficiencia de ácido fólico puede ser responsable de diferentes malformaciones a través del mecanismo común que interfiere con el desarrollo del embrión, y que depende del fenotipo materno o del embrión.

Los estudios encaminados a identificar la interacción genes-ambiente y que nos puedan llevar al reconoci-

miento de la susceptibilidad genética a ciertos factores ambientales incluida la nutrición representan una meta muy importante no sólo en investigación básica, también por las implicaciones que tendrían en la salud pública. Además, la conclusión de la primera fase del proyecto del genoma humano, en el año 2000, ofrece a los genetistas y teratólogos oportunidades inmensas de evaluar los conceptos de la etiología poligénica y multifactorial de las malformaciones congénitas.³

Referencias

1. **Iqbal MM.** Prevention of neural tube defects by periconceptual use of folic acid. *Pediatr Rev.* 2000;21:58-66.
2. **Young DL, Schneider RA, Hu D, Helms JA.** Genetic and teratogenic approaches to craniofacial development. - *Cnt Rev Oral Biol infed* - 2000;11:304-17.
3. **Robert L, Brent.** Addressing environmentally caused human birth defects. *Pediatr Rev* 2001;22:153-165.
4. **Hernández AJ, Cortes CG, Aldana VC, Ramírez HA.** Incidencia de malformaciones congénitas en el Hospital de Gineco-Pediatría No. 48 en León Guanajuato. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:117-222.
5. **Rodríguez MM, Guerrero RJ, Parra QM, Segura PM, Levario CM, Sotelo HI.** Deficiencia de folatos y su asociación con defectos del tubo neural. *Salud Pub Mex* 1998;40:474-80.
6. **Bishop DT.** Multifactorial inheritance In: Principles and practice of medical genetics. 2nd ed. Churchill Livingstone Edimburg 1990:165-74 Young DL.
7. **Saltou M, Sugal S, Tanaka T.** Inhibition of skin development by targeted expression of a dominant-negative retinoic acid. *Nature* 1995;374:159-162.
8. **Farenec L, Cals MJ.** The biological effects of retinoids on cell differentiation, and proliferation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:479-489.
9. **De Luca LM.** Retinoids and their receptor in differentiation, embryogenesis and neoplasia *FAJEB J* 1991;5:2924-2933.
10. **Parkinson DR, Smith MA, Cheson BD, Stevenson HC, Friedman MA.** Trans retinoic acid and related differentiation agents. *Semin Oncol* 1992;19:724-741.
11. **Emmanouil-Nikoloussi EN, Goret-Nicaise M, Foroglou CH, Katsarma E, Dhema E, Dourov N, Persaud TV, Thliveris JA.** Craniofacial abnormalities induced by retinoic acid: a preliminary histological and scanning electron microscopic (SEM) study. *Exp Toxicol Pathol* - 2000;52:445-453.
12. **Shenefelt RE.** Morphogenesis and malformations in hamsters caused by retinoic acid: relation to dose and stage of treatment. *Teratology* 1972;5:103-118.
13. **Cohlan SQ.** Congenital anomalies in the rat produced by excessive intake of vitamin A during pregnancy. *Pediatrics* 1954;13:556-567.
14. **Kalter H, Warkany J.** Experimental production of congenital malformations in strains of inbred mice by maternal treatment with hypervitaminosis A. *Am J Pathol* 1961;38:1-21.
15. **Kochhar DM.** Teratogenic activity of retinoic acid. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1967;70:398-404.
16. **Newell ML, Siriani JE, Shepard TH, Fantel AG, Moffet BC.** Teratogenic effects of retinoic acid in pig tail monkeys (*Macaca nemestrina*) II. Craniofacial features. *Teratology* 1980;22:87-101.
17. **Yip JE, Kokich VG, Shepard TH.** The effect of high dosis of retinoic acid on prenatal craniofacial development in *Macaca nemestrina*. *Teratology* 1980;21:29-38.
18. **Goodhart RS, Shils ME.** Modern nutrition in health and disease, 6th. ed. Lea & Febiger Philadelphia 1980:863-864.
19. **Mutchinik O, Lisker R, Babinski V.** Programa mexicano de registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas externas. *Salud Pública Mex* 1988;30:88-100.
20. **Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y.** Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology* -2001;63(2):79-86.
21. **Bianchi F, Calzolan E, Ciulli L, Cordier S, Gualandi F, Pierini A, Mossey P.** Environment and genetics in the etiology of cleft lip and cleft palate with reference to the role of folie acid. *Epidemiol Prev-* 2000 Jan-Feb;24(1):21-27.
22. **Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA.** Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* - 30-Nov-2000;343(22):1608-1614.
23. **Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM y col.** Retinoic acid embryopathy. *New Engl J Med* 1985;313:837-841.
24. **Laurence KM, James N, Miller MH, et al.** Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J* 1981;282:1509-1511.
25. **MRC Vitamin Study Research Group.** Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet* 1991;338:131-137.
26. **Smithells RW, Shephard S, Schorah CJ, et al.** Possible prevention of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *Lancet* 1980;1:339-340.
27. **Vergel RG, Sanchez LR, Heredero BL, et al.** Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Frenar Diagn.* 1990;10:149-152.
28. **Mulinare J, Cordero JF, Erickson D, et al.** Periconceptual use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA.* 1988;260:3141-3145.
29. **Bower C, Stanley FJ.** Dietary folate as a risk factor for neural tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989;150:613-618.
30. **Mills JL, Phoads GO, Simpson JL, et al.** The absence of a relation between the periconceptual use of vitamins and neural tube defects. The National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defect Study Group. *N Engl J Med.* 1989;321:430-435.
31. **Milunsky A, Jick H, Jick SS, et al.** Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA.* 1989;262:2847-2852.
32. **Carlson BM.** Human embriology and developmental biology. Mosby St Louis M. 1994:182-203.
33. **Loffredo LC, Souza JM, Freitas JA, Mossey PA.** Oral clefts and vitamin supplementation. - *Cleft Falare Craniofac J* - 01-Jan-2001;38(1):76-83.
34. **Tabn C.** The initiation of the limb bud: Growth factors. Hox genes, and retinoid *Cells* 1995;80:671-674.
35. **Illnis JW, Mortlok DP.** Limb development: molecular dysmorphology in at hand. *Clin Genet* 1998;53:337-348.
36. **Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA.** Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol* - 1999 Oct 1;150(7):675-682.
37. **Hartridge T, Illing HM, Sandy JR.** The role of folic acid in oral clefting. *Br J Ortuod* -1999 Jun; 26(2):115-120.
38. **Czeizel AE, Metneki J, Dudas I.** Higher rate of multiple births after periconceptual vitamin supplementation. *New Eng J Med* 1994;330:1687-1688.
39. **Rosado JL, Bourges H, Saint-Martin B.** Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información II. Deficiencia de vitaminas. *Salud Pública Mex* 1995;37:452-461.
40. **Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C.** Periconceptual supplementation with folate and/or multivitamines for preventing neural tube defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;2.