

Artículo de Actualización

Actualización sobre los mecanismos genéticos y epigenéticos en el origen de los defectos congénitos sensibles a la deficiencia materna de ácido fólico

Update on genetic and epigenetic mechanisms in the origin of congenital defects sensitive to maternal folic acid deficiency

Noel Taboada Lugo 1. Manuela Herrera Martínez 2.

1. Magíster en Ciencias. Especialista de I y II Grado en Medicina General Integral. Especialista de I y II Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar de Genética Médica. Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Cuba.noeltl@infomed.sld.cu ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1254-8087>
2. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I y II Grado en Genética Clínica. Máster en Ciencias. Profesor e Investigador Titular de Genética Médica. Laboratorio de Epidemiología Genética; Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.manuelahm@infomed.sld.cu

RESUMEN

Los defectos congénitos constituyen la primera causa de muerte infantil en los países desarrollados y la segunda en muchos países en vías de desarrollo. El estudio de los mecanismos genéticos que están involucrados en el origen de muchos defectos congénitos ha tenido un aumento vertiginoso, así como el de los diferentes mecanismos epigenéticos relacionados con la deficiencia materna de ácido fólico. Se realizó una revisión bibliográfica actualizada con el objetivo de proveer información actualizada sobre los mecanismos genéticos y epigenéticos involucrados en el origen de diferentes defectos congénitos relacionados con la deficiencia materna de ácido fólico. La literatura médica publicada en idiomas español e inglés se recopiló a través de buscadores como PubMed, Medline, Scielo, Lilacs y la biblioteca Cochrane en septiembre de 2018 usando palabras clave apropiadas. El hecho de que las alteraciones epigenéticas, en contraste con los mecanismos genéticos como las mutaciones, son potencialmente reversibles, tiene importantes implicaciones para la implementación de estrategias para la prevención de diferentes defectos congénitos sensibles a la deficiencia materna de ácido fólico.

Palabras clave: Defectos Congénitos. Genes. Epigenética. Ácido fólico.

ABSTRACT

Congenital defects constitute the first cause of childhood death in developed countries and the second rate in many developing countries. There are many genes involved in embryonic development which act during the morphologic period. Study of genetic mechanisms related with the origin of many congenital defects had been a vertiginous increasing, as well as different epigenetic mechanisms related with maternal deficiency of folic acid. An updated review was performed with the aim to provide updated information about genetic and epigenetic mechanisms involved in the origin of some birth defects related with maternal deficiency of folic acid and other micronutrients. Published medical literature in Spanish and English was retrieved through searchers of PubMed, Medline, Scielo, Lilacs and the Cochrane Library in September 2018, using appropriate keywords. The fact of epigenetics alterations, in contrast with genetics mechanism as mutations, are potentially reversible,

has important implications for implementation of strategies to prevent different birth defects sensitized to the maternal deficiency of folic acid.

Keywords: Birth defects. Gene. Epigenetic. Folic acid.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un defecto congénito (DC) es cualquier alteración de la estructura anatómica, morfológica, bioquímica o funcional que se produzca en una cualquiera de las etapas de gestación y se detecte en el momento del nacimiento o después (1).

Los DC en sentido general, ocurren durante la morfogénesis en el momento embrionario, desde la tercera hasta la octava semana, con prolongación hasta la semana 12 del desarrollo, ya que existen estructuras como el cerebro, los genitales, los órganos de la audición y de la visión que se extienden más allá de las ocho semanas del desarrollo embrionario. Los procesos estructurales que afectan la morfogénesis, generando los DC se pueden clasificar desde el punto de vista etiopatogénico en: malformación, disrupción, deformación y displasias (2) (3) (4).

Según la clasificación etiopatogénica de Sprangel y Opitz, los DC múltiples pueden ser considerados como: Secuencias, Asociaciones, Espectro y Síndromes. Definiendo a un síndrome como el conjunto de DC que afectan a distintos sistemas de órganos, constituyen cuadros clínicos similares, y que se supone estén patogénica y etiológicamente relacionados entre sí (2) (3).

La guía de referencia de uso más común a nivel internacional para clasificar los DC es la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) que publicó la OMS (5).

Los DC son un problema global, de acuerdo con la OMS, los DC afectan a uno de cada 33 RN, se estima que cada año 7,9 millones de neonatos presentan alguno de estos defectos, 3,3 millones de niños menores de cinco años mueren debido a ellos y 3,2 millones sobreviven con algún tipo de discapacidad. Se calcula que cada año aproximadamente 270.000 RN fallecen durante los primeros 28 días de vida. En Cuba los DC constituyen en la actualidad la segunda causa de muerte en niños menores de un año, con una prevalencia al nacimiento de 1,7 por 10 mil nacimientos, por lo cual el Ministerio de Salud Pública le ha conferido un lugar prioritario dentro de los programas preventivos del país (1) (6) (7) (8).

MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura médica nacional e internacional publicada en idiomas español e inglés, utilizando las palabras claves apropiadas en las bases de datos Medline/PubMed, Bireme (SciELO, Lilacs) y la biblioteca Cochrane en septiembre de 2018, con el objetivo de proveer información actualizada sobre los mecanismos genéticos y epigenéticos involucrados en el origen de diferentes defectos congénitos sensibles a la deficiencia materna de ácido fólico. Se seleccionaron 58 trabajos originales o artículos de revisión publicados entre los años 2014 y 2018 y solamente se incluyeron, por su pertinencia o relevancia científica, un libro de texto y un artículo científico de mayor antigüedad, para un 97% de actualización.

DESARROLLO**Etiología de los defectos congénitos**

Los DC pueden ser de origen genético o ambiental, a pesar de su importancia desde el punto de vista médico y social, se desconoce la causa de entre el 50 y 70% de los casos con DC. En la actualidad se conoce que entre un 30-40% de estos DC son de causa genética, donde las mutaciones de un único gen son responsables de aproximadamente el 7,5% de todas las mutaciones cromosómicas (MC), las aberraciones cromosómicas numéricas o estructurales causan alrededor del 6% de todas las MC reconocidas, las causas multifactoriales de un 20-30%, mientras que los factores ambientales son responsables de un 2% a un 4% de los casos (4) (9) (10) (11).

La genética bioquímica y molecular ha permitido conocer los fundamentos de muchos trastornos monogénicos a nivel de proteína y de ADN. Además, la citogenética convencional y molecular, con el uso de la hibridación no isotópica o hibridación in situ fluorescente (FISH, del inglés: Fluorescent in Situ Hybridization) ha revelado las bases cromosómicas de un número pequeño, pero creciente de DC, sin embargo, entre los fenotipos de causa genética en general se encuentran los DC aislados o no sindrómicos, que sobrepasan con mucho la frecuencia de los DC de causa monogénica y cromosómica. El origen de este grupo de MC no sindrómicas es multifactorial, que tal como indica su nombre, involucra a múltiples factores, genéticos y ambientales. La herencia multifactorial de los DC malformativos se caracteriza por una variación genotípica subyacente y la predisposición para un DC particular, que aparece cuando el nivel de predisposición genotípica y ambiental marca un umbral a partir del cual se expresa el DC.

El genoma codifica para una información potencial, pero la manera en que la secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) se traduce en un fenotipo determinado no depende directamente de la secuencia nucleotídica en sí, sino de la interacción con factores ambientales y es aquí donde los diferentes mecanismos epigenéticos desempeñan su papel. La metilación del ADN, la acetilación y la metilación de las histonas son los mecanismos epigenéticos mejor caracterizados. Los cambios en la conformación de la cromatina son otro importante proceso epigenético que no solo impacta en la expresión génica, sino también en muchos otros procesos biológicos. Recientes avances han ampliado los conocimientos sobre este campo de la ciencia, al incluir otros procesos epigenéticos como el ARN no codificante, (ncARN) pequeñosARN (micro ARN), los priones, los efectos de la posición cromosómica y los denominados mecanismos polycombs (3) (4) (9) (11) (12) (13).

DC sensibles a la deficiencia materna de ácido fólico

El folato es un micronutriente esencial de naturaleza exógena, dado que los humanos carecen de actividad enzimática para sintetizarlo. El ácido fólico (AF) es la forma cristalina sintética, una vitamina hidrosoluble del complejo B, que tiene la ventaja de ser mejor absorbida por el organismo. Debido a que es soluble en agua, es fácilmente excretado por el organismo y no se almacena, por lo que se requiere de una adecuada ingestión diaria para mantener los niveles sanguíneos adecuados (12).

El AF desempeña un rol crucial en el metabolismo monocarbonado para la síntesis de las bases nitrogenadas del ADN y el ácido ribonucleico (ARN), así como para la metilación del ADN, mecanismo implicado en la regulación epigenética del desarrollo embrio-fetal, que resulta esencial para la dinámica de los cambios conformacionales de la cromatina y la consecuente expresión génica. La regulación de la diferenciación y proliferación celular, así como la división celular son eventos que requieren un control preciso de la mitosis y de la reparación del ADN, en donde el AF juega también un papel fundamental (12) (13).

Además, se plantea la capacidad del AF de inducir modificaciones epigenéticas a través de la modificación de histonas y mediante la acción de ncRNA o de micro RNA. Se ha demostrado que su deficiencia se relaciona con la aparición de diferentes DC, entre ellos se describen en la literatura médica: los defectos del Tubo Neural (DTN), algunos tipos de cardiopatías congénitas (CC), el síndrome Down (SD), las hendiduras labio-palatinas no sindrómicas (HLPNS) y la Gastrosquisis (11) (12) (14) (15) (16).

Defectos del Tubo Neural. Códigos ICD-10: Q00, Q05

Constituyen un grupo heterogéneo de DC con una gran variabilidad fenotípica, que resultan de un fallo parcial o completo, de la fusión del tubo neural (TN) a cualquier nivel del eje rostrocaudal durante la embriogénesis y afectan a los tejidos que rodean la médula espinal: meninges, arcos vertebrales, músculos y piel. Se clasifican en defectos abiertos y cerrados. Los primeros son los más frecuentes y en ellos el tejido nervioso afectado se expone en la superficie corporal, entre estos se incluyen el acráneo y la espina bífida abierta. En el acráneo está ausente la bóveda craneal y se asocia con la ausencia parcial del encéfalo (anencefalia, ICD10: Q00) y es invariablemente letal. El término anencefalia (del griego an: sin, y enkephalos: encéfalo) es el más utilizado en el ámbito médico a nivel mundial, aunque resulta más apropiado el vocablo meroencefalia, porque realmente en estos casos existe un vestigio del encéfalo, estando ausente el prosencéfalo, las meninges, la bóveda craneal y la piel (17) (18).

La espina bífida (ICD10: Q05) comprende un conjunto de defectos caracterizados por un fallo en la fusión de los arcos vertebrales, generalmente en la región lumbar. Existen grados variables de severidad, desde un defecto limitado al arco óseo (espina bífida oculta) hasta el prolapso de la médula espinal que puede incluir a las meninges, a través de los defectos en los arcos vertebrales y pueden ser abiertos (cubiertos por una delgada membrana epitelial que se rompe con facilidad) o cerrados (cubiertos por piel intacta), también denominada espina bífida quística. El mielomeningocele es una forma grave de DTN donde la médula espinal y las raíces nerviosas están incluidas en un saco prolapsado, que resulta más frecuente que el meningocele (cuando el saco contiene meninges y líquido cefalorraquídeo). Otras formas menos frecuentes de DTN abierto son la raquisquisis o mielosquisis y la craneoraquisquisis (trastornos por disrafia axial que resultan del fallo de fusión de los pliegues neurales). Mientras que los DTN cerrados incluyen una masa quística de tejido neural no expuesto cubierta por piel, que se denominan en dependencia del contenido del saco: meningocele, mielomeningocele, lipomielomeningocele, mielocistocelo, etc. (11) (16) (17) (18).

Los fallos en la neurulación primaria o secundaria provocan la aparición de un DTN, aunque análisis detallados han revelado también alteraciones en el proceso de gastrulación, por lo que el periodo de vulnerabilidad para estos DC se extiende de la tercera a la octava semana del desarrollo, con una susceptibilidad máxima entre la tercera y cuarta semanas. Las controversias existentes en relación con los DTN son múltiples. Aunque su patogenia se atribuye a un cierre anómalo de TN, algunos investigadores plantean que este, una vez cerrado se puede reabrir en algunos casos. Tampoco se ha esclarecido el mecanismo genético subyacente a la variabilidad clínica en la expresión fenotípica de los DTN. La teoría de la cremallera, según la cual el TN se cierra de forma continua en su porción media y después en sus extremos o neuroporos, ha sido sustituida por la teoría de los múltiples puntos de cierre. Esta última hipótesis vigente, plantea que existen probablemente cinco zonas de cierre implicadas en la formación del TN. En este contexto, es posible que el cierre de cada punto sea regulado por diferentes genes, cada uno incluso con diferente susceptibilidad a factores ambientales exógenos, como los nutricionales o los agentes teratogénicos (3) (11) (16) (18).

Estudios familiares y poblacionales indican una etiología compleja en el origen de este tipo de DC, en los que están involucrados factores genéticos y ambientales. Una pequeña proporción de los casos tiene causas específicas, por ejemplo: alteraciones disruptivas por bridas amnióticas, algunos trastornos monogénicos con efecto pleiotrópico, determinadas aberraciones cromosómicas y algunos agentes teratogénicos. No obstante, la mayoría de los DTN son aislados en los que se postula una herencia multifactorial (11) (17).

En la literatura médica se documentan los niveles significativamente bajos de AF en madres con descendencia afectada por este tipo de MC, así como la disminución del riesgo de los mismos hasta en un 75% con la suplementación preconcepcional con esta vitamina. La relación entre la suplementación preconcepcional de AF y la prevención de los DTN tienen suficiente soporte epidemiológico para ser una recomendación de aplicación clínica (15) (19) (20) (21) (22).

Se estima que la prevalencia de las formas más comunes de los DTN (anencefalia y espina bífida) es de 300 000 casos al año a nivel mundial y, aunque las prevalencias varían entre países, se evidencia, desde hace algunas décadas, un declive en las frecuencias de los DTN, principalmente en los países desarrollados. A pesar de que la disminución de los DTN también se relaciona con la interrupción voluntaria del embarazo luego del diagnóstico ecográfico prenatal y los niveles elevados de α -feto proteína, su reducción se debe principalmente al consumo materno de AF (16) (20) (21) (22) (23).

Una reciente investigación reveló que algunas madres con descendencia afectada por DTN producen anticuerpos que se unen a los receptores de folatos en la membrana placentaria y de esta forma bloquean su unión con el AF. Los autores sugieren que la suplementación con AF podría representar una entrada celular alternativa de folatos que aumentaría la competencia con los anticuerpos que se unen a los receptores con el objetivo de restablecer la homeostasis del folato (24).

Estudios de asociación realizados en casos con DTN evidencian que variaciones polimórficas en los genes involucrados en el metabolismo del AF pueden incrementar el riesgo de estos DC a través de una interacción gen-gen y gen-ambiente tanto en el genotipo materno como fetal. El polimorfismo C677T se relaciona con la disminución de la actividad enzimática de la metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y presenta una penetrancia variable relacionada con el consumo dietario de folatos o la ingestión suplementaria de AF (17).

Morales y colaboradores estudiaron el polimorfismo C677T en 52 madres de hijos con DTN y en 119 madres sin este antecedente y encontraron diferencias significativas entre las frecuencias del alelo T y del alelo C (p : 0,002), así como entre las frecuencias genotípicas (p : 0,007) al ser comparadas en ambos grupos. El OR para el genotipo TT vs CC se estimó como OR: 4,9 [IC 95%: 1,347-6,416] p : 0,002; CT+TT vs CC: OR: 2,9 [IC 95%: 1,347-6,416] p : 0,005; TT vs CT+CC: OR: 2,675 [IC 95%: 1,111-6,441] p : 0,024. Los datos presentados en este estudio sustentan la relación entre el polimorfismo MTHFR C677T y el riesgo de tener descendencia afectada por DTN (25).

Por su parte, en una amplia investigación realizada en Irlanda, donde se estudiaron 1441 polimorfismos de un simple nucleótico (SNPs del inglés: Single Nucleotide Polymorphisms) en 82 genes candidatos para DTN (seleccionados de las vías metabólicas del AF, de la vitamina B12 y de modelos de ratón con DTN), se encontraron cerca de 70 polimorfismos en 30 genes que se asociaron con este tipo de DC. Las 10 asociaciones más fuertes (rango de valor de p : 0.0003- 0.0023) se encontraron en nueve genes

(MFTC, CDKN2A, ADA, PEMT, CUBN, GART, DNMT3A, MTHFD1) y se incluyó el gen cuyos polimorfismos son un conocido factor de riesgo para los DTN: el gen que codifica para la MTHFR, enzima clave en la vía metabólica del AF (26).

La capacidad epigenética del AF lograda mediante la adición de radicales metilos en los islotes CpG, regula dicho proceso y con ello disminuye la incidencia de DTN. En una investigación realizada por Wilson y colaboradores concluyeron que la suplementación oral con AF o una dieta rica en folatos combinada con una suplementación de multivitaminas y micronutrientes se asoció, no solo con una disminución en la incidencia de DTN y otros DC sensibles a la deficiencia materna de AF, sino también con complicaciones obstétricas. Sin embargo, los mecanismos moleculares mediante los cuales el AF provee protección para los DTN no están bien dilucidados (27).

Toriyama y colaboradores usando un modelo animal demostraron que la disrupción de la vía de metilación mediada por el AF compromete el cierre normal del TN y la ciliogénesis, al observar que los embriones con DTN tenían una inadecuada metilación del gen "septin2", clave en la regulación de la estructura y función de las estructuras ciliadas, afectando la formación del complejo de septina 2, 6 y 7 (28).

Estos investigadores concluyeron que el AF favorece el cierre adecuado del TN al regular la metilación de las septina 2, proceso clave para la formación normal de los cilios durante el desarrollo embriológico temprano. Por otro lado, investigadores chinos estudiaron el gen GNAS, el cual codifica para la subunidad alfa de una proteína de señales G-heterotrimérica que está activa en el periodo de crecimiento y desarrollo fetal, constatando que la impronta de GNAS desempeña un importante papel en la regulación del metabolismo del AF durante la embriogénesis y el establecimiento de la impronta es influenciado por la dieta deficiente de folatos, tanto materna como paterna, lo que contribuye a un pobre desarrollo del embrión pudiendo originar DTN (29).

Cardiopatías congénitas. Código ICD-10: Q20-Q28

Las CC son todos los defectos cardíacos que están presentes en el momento del nacimiento y se producen como consecuencia de alteraciones en la organogénesis, e incluyen un amplio rango de MC cardíacas que pueden diferir en cuanto a su etiología. Existen diferentes clasificaciones, basadas en criterios clínicos (cianóticas y acianóticas), genéticos (síndromicas y no síndromicas), según su pronóstico (críticas, potencialmente críticas y no críticas) y presencia o no de DC extracardíacos (aisladas y asociadas). El Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC) las clasifica en simples y complejas (2) (7) (8) (30) (31).

Entre las MC relacionadas con la deficiencia materna de AF se encuentran los defectos cardíacos conotruncales o tronco-conales, un subgrupo de MC del tracto de salida del corazón y las grandes arterias, que incluyen: el tronco arterioso, la interrupción del arco aórtico tipo B, la transposición de los grandes vasos, doble salida del ventrículo derecho, defectos septales conoventriculares, la tetralogía de Fallot y la atresia pulmonar con CIV. Todas estas MC comparten un origen embriológico y estructural común, ya que derivan de las células cardíacas de la cresta neural y del segundo campo del corazón. Los DC conotruncales representan aproximadamente entre el 20% al 30% de todos los tipos de CC en humanos, con una prevalencia de de 7 por cada 10 000 NV (30) (31) (32).

Considerando que la suplementación preconcepcional con AF tiene un efecto protector durante el desarrollo del segundo campo cardíaco (SHF del inglés Second Heart Field) que resulta en una disminución de las CC conotruncales, se realizó en EUA el mayor estudio de casos y controles de variantes genéticas en este tipo de CC. Los investigadores estudiaron la asociación entre los defectos cardíacos conotruncales y 921 SNPs maternos y fetales en 60 genes involucrados en las vías del folato, la homocisteína y de transulfuración, así como el efecto de la suplementación con AF sobre los SNPs (del inglés Single Nucleotide Polimorphisms). Los resultados coincidieron con estudios previos que sugieren que los SNPs en estas tres vías relacionadas con el metabolismo del AF se asocian con el riesgo de ocurrencia de las CC conotruncales, esta investigación concluyó, además que el consumo de suplementos que contengan AF puede modificar el impacto de los SNP en el desarrollo cardíaco (30). Se desconocen las causas de las CC en un gran número de casos, aunque existen evidencias de que los mecanismos genéticos desempeñan un papel decisivo en aproximadamente el 8 % de los afectados. Entre los síndromes genéticos que cursan con CC se describen muchos causados por mutaciones de un único gen (3-5%), por aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales (5-8%), microdeleciones y algunos provocados por mutaciones en el ADN mitocondrial. Los desbalances génicos, detectados por cariotipo convencional o por FISH, explican entre el 9% y el 13% de todos los casos de CC en el periodo neonatal (31) (32).

Las CC no sindrómicas, por su parte, resultan de una compleja interrelación entre la predisposición genética, la susceptibilidad epigenética, el ambiente parental y estilos de vida. El origen multifactorial de las CC aisladas ha motivado el estudio de múltiples genes candidatos, sin embargo, pocas investigaciones han explorado la expresión del patrón de metilación del ADN en el corazón fetal.

Una comparación realizada entre el patrón global de metilación del ADN de 18 fetos afectados por CC sindrómicas y no sindrómicas y del ADN leucocitario de 656 personas como grupo control, mostró una correlación absoluta con el tipo de tejido, con un significativo enriquecimiento diferencial de la metilación en los genes relacionados con la contracción muscular y en los cardiomiocitos del corazón en desarrollo y un patrón de metilación anormal del ADN de los tejidos cardíacos con CC sindrómicas y no sindrómicas. Fueron detectadas, como promedio, tres regiones con patrones de metilación aberrantes por muestra y 18 regiones con metilación diferenciada entre los grupos. De igual forma, se identificaron múltiples epimutaciones en genes candidatos involucrados en la regulación del crecimiento y diferenciación, en la apoptosis y en la vía del AF. Se constató hipermetilación de varios sitios intragénicos de los genes MSX1 y GATA4, relacionados con la morfogénesis del tracto de salida, lo que indica que en el corazón en desarrollo están presentes alteraciones epigenéticas en genes relevantes, tanto en las CC sindrómicas como las aisladas. Estas epimutaciones probablemente contribuyen a la patogénesis de estos DC por efecto de una actuación cis sobre la expresión génica (33).

Los defectos de la septación son el tipo más común de de CC, representando el 50% de estas. Tanto en los modelos animales como en el estudio de familias afectadas, varios aspectos moleculares en los defectos de septación aportan información que coincide en señalar genes específicos. Es notable el conocimiento actual de la importancia que tienen en este grupo de CC los factores de transcripción NKX2.5, TBX5 y GATA4. Estos tres factores de transcripción, que comienzan a expresarse desde temprano en las células de linaje cardíaco, también regulan la expresión de los genes de proteínas contráctiles en cardiocitos. En etapas tardías del desarrollo cardíaco, las mutaciones en NKX2.5, TBX5 y GATA4 impiden que se desarrolle normalmente el proceso de septación atrial y ventricular.

El segundo grupo más común de CC son los defectos del tracto de salida y del arco aórtico, que constituyen cerca del 20-30% de todas las CC. La etiología genética de algunas de estas CC comenzó a vislumbrarse al estudiar el síndrome de delección 22q11, que incluye los síndromes DiGeorge y velocardio-facial. La delección 22q11 es el tipo de delección más frecuente y la segunda causa sindrómica de CC, después del SD. La delección abarca cerca de 3 Megabases (Mb) y contiene 30 genes. Entre estos se encuentra el gen *TBX1*, un gen expresado en los arcos faríngeos y que en modelos animales ha probado ser responsable de un fenotipo que corresponde a la delección en humanos (3) (12) (30) (34).

En el año 2014, Elsayed y colaboradores genotiparon 61 madres egipcias con descendencia afectada por CC de tipo septal (25 con SD y 36 con CC aislada) y 61 madres controles, el polimorfismo estudiado fue el C677T de la enzima *MTHFR*, que resultó ser significativamente más frecuente en las madres de SD con defecto de septación atrioventricular comparada con las madres del grupo control (OR: 1.21, 95% IC: 1.02–1.43) (35).

Por su parte, otros investigadores han focalizado su atención sobre un gen involucrado en el transporte de folatos (*RFC-1*), cuyas variantes polimórficas G80/G80 y G80/A80 están estadísticamente asociadas a este tipo de DC cardiovascular. Sin embargo, una investigación más abarcadora que incluyó el estudio de 921 SNP en 60 genes involucrados en las vías metabólicas del folato, la homocisteína y la vía de transulfuración, reveló la asociación entre la presencia de múltiples polimorfismos en genes, tanto maternos como fetales, y el riesgo de DC conotruncales con independencia del consumo de AF materno, mientras que análisis adicionales indicaron que el riesgo para este tipo de MC, asociado con determinados polimorfismos, se modificó con la suplementación periconcepcional de AF (12) (30).
Síndrome Down. Código ICD-10: Q90

El SD o trisomía del cromosoma 21 humano (HSA21, del inglés: Homo Sapiens Autosome 21) constituye el primer síndrome de origen cromosómico descrito y es la causa más frecuente de discapacidad intelectual de origen genético. La trisomía que origina el SD puede ser total o parcial. En el 95% de los casos el SD se debe a una trisomía total, libre, o regular del HSA21 y en el resto se describen aberraciones cromosómicas estructurales (translocaciones robertsonianas o por fusión centromérica entre cromosomas acrocéntricos de los grupos D o G, isocromosomas del brazo largo de HSA21, trisomía parcial de la región 21q22.3) y los mosaicismos cromosómicos, que se definen como la presencia de dos o más líneas celulares diferentes en el mismo individuo y que corresponden al 1-3% de todos los casos (4) (36).

La finalización de la secuenciación de los nucleótidos del HSA21 en el año 2000 reveló que tiene 225 genes y no aproximadamente 400 como se consideraba hasta entonces, esta relativa poca cantidad de genes en el HSA21 podría explicar la mayor viabilidad del producto de la concepción y esperanza de vida de las personas con SD, en comparación con las que presentan trisomías de otros autosomas. La trisomía total o libre del HSA21 es originada por una no disyunción en una de las dos divisiones meióticas de los gametos, o en ambas, aproximadamente en el 80 al 90% de los casos ocurre en la meiosis materna I, donde la edad de la madre al momento de la concepción constituye un factor de riesgo ampliamente reconocido. Estudios moleculares han establecido que, sólo alrededor de un 5a un 10% de los casos la no disyunción ocurre en la meiosis paterna (aproximadamente 3% en meiosis I y 5% en meiosis II) (36).

En la década de los 80 del siglo XX, Brookycolaboradores propusieron la «hipótesis del envejecimiento biológico», basado en el hecho de que la meiosis se inicia en el ovario fetal entre las 11 y 12 semanas de gestación y se detiene al final de la profase I hasta el comienzo de la pubertad, cuando se completa la meiosis I y progresa hasta la metafase de la meiosis II donde ocurre otra pausa hasta que ocurre la fecundación y se completa la meiosis. Entre los factores que postula esta hipótesis están los niveles hormonales subóptimos, la disminución del número de folículos antrales y la senescencia asociada a la degradación de los componentes ováricos de proteínas implicadas en la separación de los cromosomas en el ovocito. Se ha descrito, además, que cientos de transcritos, incluyendo genes relacionados con el ciclo celular, disminuyen a medida que aumenta la edad materna.

Con posterioridad, en el año 2010, se propuso la «hipótesis del envejecimiento genético» que plantea que algunas madres con descendencia con SD eran genéticamente más envejecidas que las madres de la misma edad cronológica con hijos euploides, para ello los científicos demostraron que a medida que se incrementa la edad disminuye el tamaño de los telómeros, sobre todo en las madres con errores en la meiosis II, lo que sugiere una relación funcional entre el sistema de mantenimiento de los telómeros y el aparato de segregación cromosómica, a nivel molecular (14) (35) (36) (37) (38).

Durante la meiosis se activan varios genes, por ejemplo, los genes SMC1 β y STAG3, entre otros, son genes específicos para la cohesión centromérica. Otros genes, como Sgo1, CHL4, lml3, se expresan al inicio de la anafase II. Los polimorfismos de ciertas apolipoproteínas se asocian a la ocurrencia de síndromes cromosómicos. En estudios realizados en madres jóvenes con hijos con SD por errores de la meiosis II, la frecuencia del alelo E4 de la apolipoproteína E fue 30% mayor que el encontrado en madres añosas, sugiriendo que el alelo E4 es un factor de riesgo para la no disyunción en la meiosis II (39).

Estudios citogenéticos moleculares, utilizando la técnica de FISH, realizados en pacientes con trisomías parciales del HSA21 han permitido delimitar una región de aproximadamente 1.6 Mb en el extremo distal del brazo largo de este cromosoma (21q22.2-q22.3) denominada «región crítica para SD». En esta región, la mayor tasa de recombinación calculada para mujeres, se registra en las bandas 21q22.1 y 21q22.3, donde varios de los genes con loci en esta región presentan un elevado grado de metilación en islotes CpG (tanto en fibroblastos normales como en trisómicos), lo que sugiere que esta región desempeña un papel importante no solo en la no disyunción asociada con el SD, sino en las complejas interacciones genómicas, epigenéticas y ambientales que intervienen en la patogénesis del SD.

Sin embargo, el concepto de «región crítica del SD» es actualmente objeto de controversia científica, pues en varios estudios se señala la ocurrencia de SD en asociación con regiones cromosómicas o genes con loci génicos en HSA21, por fuera de esta región, por lo que se considera que el fenotipo característico en estos pacientes se debe a una sobreexpresión e interacción compleja de varios genes localizados en todo el HSA21, más que a la correlación directa entre un fragmento de él y los rasgos fenotípicos (36).

La separación prematura de las cromátidas hermanas, especialmente de los cromosomas pequeños, es el mecanismo más frecuente en el origen de las aneuploidías. Otro de los mecanismos causales involucrados está relacionado con la alteración en los mecanismos de recombinación y la asociación

de inestabilidad cromosómica por hipometilación del ADN, lo que hace posible considerar que alteraciones del metabolismo del AF podrían estar relacionadas con la aparición de este síndrome, dado que éste participa tanto en la síntesis como en la metilación del ADN, a través de la vía metabólica de la homocisteína (36) (37) (38) (39)

Uno de los factores genéticos que podrían estar relacionados con este riesgo incrementado es el polimorfismo del gen que codifica para la enzima MTHFR. Como consecuencia existen tres posibles fenotipos: C/C, con un 100% de actividad enzimática (genotipo normal); C/T, con un 35% de actividad enzimática (heterocigótico); y T/T con un 70% de reducción de la actividad enzimática. Los genotipos C/T y T/T pueden predisponer una metilación anormal del ADN y un incremento del riesgo de la no disyunción meiótica, elevándose el riesgo 2,6 veces de tener descendencia afectada, y según sea la mutación este riesgo podría incrementarse hasta 3,2. Una de cada siete personas de la población presenta este polimorfismo (C/T o T/T), por lo que se requiere de un incremento en la administración de AF para lograr una adecuada metilación del ADN (36) (40).

El hecho de que varios genes relacionados con el metabolismo del folato tengan su loci en HSA21 (incluyendo los genes RFC1, CBS y otros) ha llevado a plantear una interesante hipótesis, que plantea que los embriones con trisomía 21 total pudieran tener diferente demanda de AF que los embriones diploides normales y que, la ingesta materna de AF durante la gestación, el genotipo materno para genes involucrados en su metabolismo, así como los niveles de expresión de los genes de la vía del AF con locien HSA21, podrían interactuar para determinar la muerte intraútero o la sobrevivencia de los casos con SD (41).

Junto a la avanzada edad materna, otros factores de riesgo que se han identificado que están asociados a la no disyunción del HSA21, son la alteración en el patrón de recombinación meiótica y la ubicación anormal del quiasma. Existen suficientes evidencias científicas de que la ausencia de recombinación a lo largo del HSA21 se relaciona con el riesgo de no disyunción, con independencia de la edad materna, particularmente en la meiosis I. Los estudios de genética molecular han permitido la identificación de genes específicos o regiones cromosómicas que están involucrados en las alteraciones de la recombinación. Por ejemplo, el gen PRDM9 se relaciona con la ubicación de los eventos de recombinación y otros alelos están asociados con cambios significativos en la frecuencia de recombinación dentro de determinados sitios calientes de la recombinación. En modelos de ratón, la pérdida funcional de PRDM9 provoca ineficiencia en el reconocimiento de secuencias homólogas y en la sinapsis (39) (40) (42) (43).

La formación del quiasma usualmente tiene lugar en una posición medial de los cromosomas, lo que confiere el adecuado balance necesario en la segregación de los cromosomas, pero la ocurrencia del quiasma cerca del centrómero o de los telómeros genera inestabilidad y hace al HSA21 susceptible de alteraciones en la segregación y la subsecuente no disyunción. Diferentes estudios poblacionales revelaron que la formación de un quiasma telomérico es un riesgo de no disyunción de HSA21 en meiosis I, aún en mujeres jóvenes, mientras que un quiasma muy próximo al centrómero aumenta la probabilidad de una no disyunción en meiosis II (41) (42) (43).

Mediante análisis con FISH se ha estimado que hombres saludables tienen entre 1 y 4% de espermatozoides con algún tipo de aneuploidia, pero con un alto nivel de variación interindividual lo que se atribuye a la exposición a agentes ambientales aneugénicos, entre estos se incluyen el consumo de alcohol, el hábito de fumar y la polución ambiental. El deterioro de la cohesión entre los cromosomas relacionado con la avanzada edad materna se considera un mecanismo clave en el origen de esta aneuploidia (44).

Hendiduras Labio- Palatinas. Código ICD-10: Q35-Q37

El término de hendidura orofacial o labio/palatina se refiere a la presencia de una fisura en el labio, el paladar o en ambas estructuras, que resulta en una discontinuidad epitelial, representada por una separación incompleta entre la cavidad oral y nasal, constituyendo las MC craneofaciales más frecuentes. En el año 1942, Fogh-Andersen clasificó las HLPNS en: labio leporino y paladar hendido (LL y PH), con posterioridad, y considerando diferentes factores embriológicos y del desarrollo, así como diferentes estudios genéticos, las HLPNS se clasificaron en dos grupos: LL con o sin PH no sindrómico y PH no sindrómico aislado. En la categoría de LL con o sin PH no sindrómico se incluyen los individuos con LL solamente, que puede ser unilateral o bilateral y el LL acompañado de PH. La forma más severa de HLPNS se presenta en el 10% de los casos, e incluye LL bilateral y PH total, tanto del paladar óseo como blando, mientras que el tipo más frecuente (40% de los casos) presenta LL unilateral y PH total. Las formas aisladas o no sindrómicas se presentan en el 76,8% de los casos, en asociación con otras malformaciones en el 15,9% de los pacientes, o como parte de reconocidos síndromes con DC múltiples (formas sindrómicas de LL/PH); en el 7,3% de los pacientes (45) (46).

La etiología de las HLPNS es heterogénea, e incluye formas aisladas de causa monogénica, formando parte del patrón dismórfico de numerosos síndromes monogénicos o cromosómicos (en especial el síndrome Patau o trisomía 13), así como casos causados por exposición a agentes ambientales teratogénicos. Prácticamente todos los tipos de herencia mendeliana se han propuesto para estos DC, aunque cumple con muchas de las características de un clásico rasgo multifactorial como, por ejemplo, la considerable variación en la frecuencia entre los diferentes grupos étnicos y el incremento del riesgo de recurrencia en los fenotipos más severos (de un 4.0 en el LL unilateral sin PH hasta un 8.0 en los casos con LL y PH bilateral (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51).

El estudio de los mecanismos genéticos y epigenéticos resultan de gran importancia para comprender el desarrollo normal de las estructuras faciales, con ese objetivo investigadores brasileños evaluaron diferentes SNPs en genes relacionados con la vía del AF y su interacción con factores ambientales, en 140 pacientes con LL/PH no sindrómico y 175 controles, con sus respectivas madres, encontrando que los bajos niveles de AF tanto en los niños como en sus madres, así como el consumo materno de alcohol constituyen factores de riesgo para las HLPNS. Los pacientes y las madres que portaban el alelo T del polimorfismo C677T de la enzima MTHFR presentaron las más bajas concentraciones de AF sérico. Al realizar un análisis de regresión multivariado para evaluar la relación entre los SNPs y las HLPNS en el grupo de madres, usando el consumo de alcohol como covariable, los investigadores encontraron que las madres que portaban el alelo C del polimorfismo MTHFR A1298C (genotipos AC y CC) presentaron un mayor riesgo de tener hijos con HLPNS que las madres con el genotipo AA (OR: 1,75, 95% IC: 1,03–2,99, $p=0,038$) (45) Otras investigaciones considerando, además, el consumo preconcepcional de AF; constataron que las madres con los genotipos TT o CC, de los polimorfismos C677T y A1298C respectivamente, y con un bajo consumo de AF tuvieron un riesgo elevado de tener descendencia afectada por LL con o sin PH (9) (51).

Bezerra y colaboradores identificaron que las concentraciones de AF fueron menores en los casos con LL con PH no sintomático, tanto en los niños como en sus madres, que en los controles. Los bajos niveles séricos de AF en los niños y en las madres se asociaron con un riesgo incrementado para LL con PH no sintomático (niños: OR: 2,56; 95%CI: 1,09–5,89; $P > 0,001$; madres: OR: 2,18; 95% CI: 1,2–5,67; $P = 0,003$) (45).

Previo a la era de los amplios estudios genómicos de asociación (GWAS del inglés: Genome Wide Association Studies) los estudios genéticos de las HLPNS se limitaban a muestras basadas en la clínica, no obstante, permitieron la identificación de un gen de susceptibilidad para estos DC: el IRF6. Hasta la fecha, existen evidencias de la identificación de tres polimorfismos (rs642961, rs861020 y rs10863790) en la proximidad del gen IRF6, la mayoría de ellos descritos en casos con ancestros europeos o asiáticos. El advenimiento de los GWAS ha permitido la identificación de 29 SNPs y múltiples genes de susceptibilidad para las HLPNS, entre estos loci se encuentran: 1p36,13; 1q32,2; 2p21; 3p11,1; 8q21,3; 10q25,3; 13q31,1; 17p13,1 y 20q12 (50).

En un estudio de casos y controles basado en GWAS, seguido por dos rondas de replicación, con el objetivo de elucidar la arquitectura genética del LL/PH no sintomático e identificar nuevos loci de susceptibilidad, Sun y colaboradores encontraron varios SNPs, ya descritos previamente, que se asociaron significativamente a este tipo de DC, cinco SNPs fueron mapeados en 1q32,2 (rs1044516; rs742214; rs2235371; rs596731 y rs10863790), uno en 10q25,3 (rs7078160), otro en 16p13,3 (rs8049367), en 17p13,1 (rs4791774) y en 20q12 (rs13041247). Sin embargo, estos investigadores identificaron un nuevo polimorfismo asociado a las HLPNS en la población china, este SNPs (rs8049367) con locus en 6p13,3 se ubica 50 kb del gen CREBBP, un factor de transcripción que desempeña un rol crucial en el desarrollo embrionario, al ser coactivador de la proteína P300 (50).

Tal como se ha referido previamente, la deficiencia materna de AF durante la gestación se ha relacionado con resultados adversos del embarazo, así, en algunos estudios se ha concluido que el riesgo de tener un hijo con HLPNS aumenta cuando se utilizan inhibidores de la enzima MTHFR, debido a que se produce una hiperhomocisteinemia durante el segundo y tercer mes después del último periodo menstrual, pero no antes o después de este periodo. El efecto del uso del AF de manera independiente a otras vitaminas en el riesgo de desarrollar LL (con o sin PH) en la descendencia, se ha documentado con valores hasta de un 13% mayor de AF en las madres que no tienen hijos con HLPNS en comparación a las madres que sí poseen hijos con estos DC, lo que implica una reducción en la incidencia de estas alteraciones en aproximadamente un 50% (9) (46) (51).

Gastrosquisis. Código ICD-10: Q793

El término gastrosquisis, que literalmente significa «estómago escindido o abierto», no resulta el más apropiado, pues en realidad es la pared abdominal anterior la que está abierta y no el estómago. Se define como un DC caracterizado por una herniación visceral a través de un defecto al lado derecho de la pared abdominal, con un cordón umbilical intacto y no cubierto por membranas. La definición excluye al onfalocele, el otro defecto de la pared abdominal anterior (DPA) más frecuente, sin embargo, hasta la versión 9 de la CID incluye los dos DC bajo un mismo código: 7567. Solo en la versión 10 se le asignó códigos separados (5) (52) (53).

Entre los DPA de mayor relevancia en el RN se encuentra la gastrosquisis. Tiene una incidencia entre 1 y 5 por cada 10 000 nacidos vivos, aunque en las últimas décadas se ha detectado un incremento de

sus tasas de prevalencia a nivel mundial. Los mecanismos etiopatogénicos que la provocan no están del todo bien elucidados, históricamente se ha planteado un mecanismo de disrupción vascular de la pared abdominal anterior por agenesia de la arteria onfalomésentérica derecha, que ocasiona infarto y necrosis de la base del cordón, permitiendo la extrusión visceral. Otros mecanismos causales que se han invocado son: la ruptura de la pared abdominal anterior, la debilidad de la pared causada por la involución anormal de la vena umbilical derecha y quizás la ruptura de un onfalocele antes de que la pared abdominal anterior se pliegue, sin embargo, hipótesis recientes se centran en el proceso de cierre de la pared ventral (bodywall) y en el desarrollo del anillo umbilical (11) (52) (53) (54).

Diferentes estudios familiares de casos con gastrosquisis sugieren una susceptibilidad genética subyacente para este DC. Entre los polimorfismos genéticos que se han asociado con la gastrosquisis están aquellos relacionados con la hipertensión arterial (HTA), lo que apoya la hipótesis de que en su mecanismo etiopatogénico está asociado con una disrupción vascular subyacente. Sin embargo, el incremento global de la frecuencia de gastrosquisis que se ha observado en las últimas décadas, presupone que no solamente existen factores genéticos involucrados en su origen, sino que en su etiología puede ser explicada por una interacción gen-ambiente (52) (53).

Padula y colaboradores en un amplio estudio poblacional de casos y controles poblacionales investigaron 75 SNPs en 20 genes de 228 casos, concluyendo que las variaciones génicas relacionadas con el compromiso vascular, de conjunto con factores ambientales, incrementan el riesgo de este DC (55).

Otros investigadores han aportado evidencias sobre la importancia del ambiente materno-fetal como causa de gastrosquisis, específicamente respecto a la edad materna. Entre las madres adolescentes, este DC se presenta en uno de cada 870 nacimientos, se plantea que la mayor prevalencia entre madres jóvenes menores de 25 años de edad y particularmente en las menores de 20 años (que tienen de 5 a 16 veces más riesgo), podría estar relacionada con una competencia por los nutrientes esenciales entre la madre, que no ha completado todo su crecimiento y desarrollo, y su feto (56).

Además de la edad materna, se describen otros factores de riesgo de tipo nutricional como la anemia durante el embarazo, mientras que se ha señalado el sobrepeso preconcepcional como un factor protector para este tipo de DC. Algunos investigadores describen que la prematuridad, el nivel socioeconómico bajo, el deficiente control prenatal, la baja escolaridad, los periodos intergenésicos cortos y la primigravidez aumentan el riesgo hasta 13 veces. Otros factores de riesgo descritos son la ingestión de alcohol, de medicamentos vasoconstrictores, antidepresivos y los anticonceptivos orales en etapas tempranas de la gestación (11) (52) (53) (54).

En un estudio de base poblacional realizado en California, USA, se investigaron 75 variantes genéticas en 20 genes de 228 infantes con este DC y se encontraron 11 SNPs asociados a un elevado riesgo de gastrosquisis y cuatro asociados a un riesgo disminuido, para genotipos con variantes heterocigóticas u homocigóticas. El riesgo elevado para este DC se observó en los casos con polimorfismos en genes relacionados con la HTA (NOS3 y ADD1) y con la interacción célula- célula (ICAM1, ICAM4, e ICAM5).

Mientras que las variantes génicas en GNB3 y NAT1 se asociaron a un riesgo disminuido para la gastrosquisis. El gen NOS3 interviene en la conversión citoplasmática de arginina a óxido nítrico, importante mediador fisiológico del tono vascular. NOS3 contribuye además a la regulación de

la migración endotelial, la angiogénesis y la remodelación vascular, mientras que el óxido nítrico constituye un factor de mantenimiento para múltiples integrinas que son importantes reguladores de la migración celular y la angiogénesis, procesos de gran relevancia en la patogénesis de la gastrosquisis.

Por su parte, los ICAMs son una familia de proteínas de la superficie celular que son codificadas por tres genes (ICAM 1, 4 y 5) con loci en 19p32 y que están relacionadas con la interacción intercelular. Las moléculas de adhesión celular desempeñan un importante papel en la regulación coordinada de la migración celularendotelial durante la angiogénesis (55).

Durante el desarrollo en mamíferos, la modulación epigenética ocurre en dos estados: primero cuando las células primordiales alcanzan las gónadas embrionarias, y luego en el cigoto, inmediatamente luego de la fertilización; por lo que en estos dos estados es cuando existe una mayor demanda de AF. Existe una evidencia creciente del papel protector del AF en la prevención de este tipo de DC (10) (56) (57).

Los estudios en modelos animales se han centrado en el efecto de la deficiencia de AF sobre el desarrollo embrionario, mientras que se conoce muy poco acerca del efecto de la deficiencia materna de AF sobre los diferentes mecanismos epigenéticos durante el desarrollo embrionario temprano. Geng y colaboradores al estudiar los mecanismos moleculares post-implantatorios, confirmaron que la metilación del ADN participa en el proceso de decidualización y observaron que la deficiencia materna de AF origina cambios en los patrones de metilación de genes relacionados con los mecanismos de angiogénesis, de resistencia dérmica y epidérmica y de integridad de los vasos sanguíneos, procesos relacionados con la etiopatogenia de la gastrosquisis (58).

CONCLUSIONES

El ácido fólico desempeña un rol crucial en la regulación epigenética del desarrollo embriofetal y se ha demostrado que su deficiencia se relaciona con la aparición de diferentes defectos congénitos, entre ellos se describen en la literatura médica los defectos del tubo neural, las cardiopatías congénitas conotruncales, el Síndrome Down, las hendiduras labio-palatinas no sindrómicas y la gastrosquisis. El estudio de los mecanismos genéticos que están involucrados en el origen de muchos defectos congénitos ha experimentado un aumento vertiginoso en los últimos años. Entre un 30 y un 40% de las malformaciones congénitas de elevada frecuencia son de causa genética, donde las mutaciones de un único gen son responsables de aproximadamente el 7,5% de todos los casos, las aberraciones cromosómicas del 6%, mientras que de un 20 a un 30% responden a causas multifactoriales.

Los mecanismos epigenéticos tienen una función clave en el desarrollo embrionario, no solo controlando la división y diferenciación celular, sino también en el control de la expresión génica. El hecho de que las alteraciones epigenéticas, en contraste con los mecanismos genéticos como las mutaciones génicas, son reversibles; tiene importantes implicaciones para la implementación de estrategias encaminadas a la prevención de diferentes defectos congénitos sensibles a la deficiencia materna de ácido fólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Anomalías congénitas. 2015 [internet]. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
2. PORRAS HGL, LEÓN COM, MOLANO HJ, QUINCENO SL, PACHAJOA H, MONTOYA JJ. Prevalencia de defectos congénitos en Risaralda, 2010-2013. *Biomédica* [internet]. 2016; 36:556-63. [citado 23Sept 2018] URL disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.2771>
3. KHOKHA MK, MITCHELL LE, WALLINGFORD J. An opportunity to address the genetic causes of birth defects. *Ped Res* 2017; [internet]. 81(2):282-285.[citado 23 Sept 2018]URL disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2016229.pdf> <https://doi.org/10.1038/pr.2016.229>
4. LANTIGUA CA. Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2da Ed. 2011.p.401
5. GHE cause categories and ICD-10 codes. In: WHO methods and data sources for country level causes of death 2000-2015. 2017; [internet]. [citado 23 Sept 2018]URL disponible en: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html
6. TABOADA LUGO N. Papel del ácido fólico, zinc y cobre en la prevención primaria de los defectos congénitos. *Rev cubana Med Gen Integ* [internet]. 2016; 35 (4). [citado 23 Sept2018]URL disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/167>
7. JUSTO SD, FERREIRO RA, LLAMOS PA, RODRÍGUEZTY, RIZO LD, YASELL RM, ET AL. Comportamiento clínico epidemiológico de los defectos congénitos en La Habana. *Rev Cubana Ped* [internet]. 2016; 88(1):34-42 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v88n1/ped05116.pdf>
8. CRUZ QFP, BENÍTEZ CY, MARCHECO TB. Comportamiento clínico epidemiológico de las anomalías congénitas mayores más frecuentes en Cuba 2010-2016. [Internet] 2017; [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <http://www.geneticacomunitaria2017.sld.cu/index.php/gencom/2017/paper/view/426/0>
9. BANDYOPADHYAY NEOGI S, SINGH S, RAJ PALLEPOGULA D, PANT H, REDDY KOLLI S, BHARTI P, ET AL. Risk factors for orofacial clefts in India: A case-control study *Birth Def Res* [internet]. 2017; 109: 1284-1291. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bdr2.1073> <https://doi.org/10.1002/bdr2.1073>
10. SALINAS TVM, SALINAS TRA, CERDA FRM, MARTÍNEZ VLE. Prevalence, mortality, and spatial distribution of gastroschisis in Mexico. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [internet]. 2018; [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29317257>
11. MARTÍNEZ LG, BLANCO PME, RODRÍGUEZ AY, ENRÍQUEZ DL, MARRERO DI. De la embriogénesis a la prevención de cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y de pared abdominal. *Rev Med Elect* [internet]. 2016; 38(2). [citado 23 Sept 2018]URL disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v38n2/rme120216.pdf>
12. FENG Y, WANG S, CHAEN R, TONG X, WU Z, MO X. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: A meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep* [internet]. 2015;5, 8506; [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep08506.pdf> <https://doi.org/10.1038/srep08506>
13. TABOADA LN, HERRERA MM. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. *Rev Medicentro Elec* [internet]. 2018; 22(3) [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2645/2212>
14. LIAO YP, ZHANG D, ZHOU W, MENG FM, BAO MS, XIANG P, LIU CQ. Combined folate gene MTHFD and TC polymorphisms as maternal risk factors for Down syndrome in China. *Genet Mol Res* [internet]. 2014; 13(1):1764-73. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.geneticsmr.com/sites/default/files/articles/year2014/vol13-1/pdf/gmr2725.pdf> <https://doi.org/10.4238/2014.March.17.4>

15. MARTÍNEZ GARCÍA RM, JIMÉNEZ ORTEGA AI, NAVIA LOMBÁN B. Suplementos en gestación: últimas recomendaciones. *Nutr Hosp* [internet]. 2016; 33 (Supl. 4): 3-7. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v33s4/01_original.pdf
16. YANG W, CARMICHAELSL, SHAW GM. Folic acid fortification and prevalences of Neural Tube Defects, Orofacial Clefts, and Gastroschisis in California, 1989 to 2010. [internet]. 2016;106, 12: 1032-1041. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bdra.23514> <https://doi.org/10.1002/bdra.23514>
17. NICHOLAS DE. Neural Tube Defects. *An Rev Neurosc* [internet]. 2014; 37: 221-242. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-neuro-062012-170354> <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170354>
18. TABOADA LUGO N, HERRERA MARTÍNEZ M, HERNÁNDEZ ALAGORA AE, NOCHE GONZÁLEZ G, NOA MACHADO MD. Conglomerados espacio-temporales de defectos del tubo neural y niveles maternos de alfafetoproteína en Villa Clara (2011-2015). *Rev cubana Obst Ginecol* [internet]. 2016; 42(4). [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/110>
19. ARTH A, KANCHERLA V, PACHON H, ZIMMERMAN S, JHONSON Q, OAKLEY GP. A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Research (Part A)* [internet]. 2016; 106:520–529 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bdra.23529> <https://doi.org/10.1002/bdra.23529>
20. ZAGANJOR I, SEKKARIE A, TSANG BL, WILLIAMS J, RAZZAGHI H, MULINARE J, SNIEZEK JE, CANNON MJ, ROSENTHAL J. Describing the prevalence of Neural Tube Defects worldwide: A systematic literature review. *PloS one* [internet]. 2016; 11(4 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064786> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151586>
21. BA G, JUN WQ, LING CY, HONG HY, TING GT. Prevalence and time trends of spina bifida in fourteen cities located in the Liaoning province of northeast China, 2006-2015. *Oncotarget* [internet]. 2017; 8(12): 18943–18948. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386660/> <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14848>
22. KHOSHNOOD B, HERMIEN DE WALLE ML, ARRIOLA L, ADDOR MC, BARISIC I, BERES J, ET AL. Longterm trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* [internet]. 2015; 351:1-6 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/351/bmj.h5949.full.pdf> <https://doi.org/10.1136/bmj.h5949>
23. MARTÍN-SUBEROJI, SIEBERR. Epigenética y epigenómica. *Bol Cient Inf Acad mexicana Ped*. [internet]. 2016; 1:261-277. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: www.academiamexicanadepediatria.com
24. LEUNG KY, PAI YJ, CHEN Q, SANTOS C, CALVANI E, SUDIWALA S, ET AL. Partitioning of one-carbon units in folate and methionine metabolism is essential for neural tube closure. *Cell Reports* [internet]. 2017; 21: 1795–1808. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.072> <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.072>
25. MORALES MA, MÉNDEZ K, SOLÍS E, BORJAS BL, BRACHO A, HERNÁNDEZ ML, ET AL. C677T polymorphism of the methylentetrahydrofolate reductase gene in mothers of children affected with neural tube defects. *Invest Clin* [internet]. 2015; 56(3):284-95. [citado 26 Feb 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26710543>
26. PANGILINAN F, MOLLOYAM, MILLSJL, TROENDLEJF, MCDERMOTT AP, SIGNORE C, ETAL. Evaluation of common genetic variants in 82 candidate genes as risk factors for neural tube defects. *BMC Medical Genetics* [en línea] 2012; 13:62. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/13/62> <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-62>

27. WILSON RD, AUDIBERT F, BROCK JA, CAROLL J, CARTIER L, GAGNON A, ET AL. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* [internet]. 2015; 37(6):534-52. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26334606>
28. TORIYAMA M, TORIYAMA M, WALLINGFORD JB, FINNELL RH. Folate-dependent methylation of septins governs ciliogenesis during neural tube closure. *FASEB J*. [internet]. 2017;31(8):3622-3635. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28432198> <https://doi.org/10.1096/fj.201700092R>
29. WANG L, CHANG S, WANG Z, WANG S, HUO J, DING G, ET AL. Altered GNA5 imprinting due to folic acid deficiency contributes to poor embryo development and may lead to neural tube defects. *Oncotarget*. [internet]. 2017;8(67):110797-110810. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29340017> <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22731>
30. HOBBS CA, CLEVES MA, MCLEOD SL, ERICKSON SW, TAND X, LI J, ET AL. Conotruncal heart defects and common variants in maternal and fetal genes in folate, homocysteine, and transsulfuration pathways. *Birth Defects Research (Part A)* [internet]. 2014; 100:116-126. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1002/bdra.23225>
31. VAN VELZEN CL, CLUR SA, RIJLAARSDAM MEB, BAX CJ, PAJKRT E, HEYMANS MW, ET AL. Prenatal detection of congenital heart disease—results of a national screening programme. *BJOG* [internet]. 2016;123:400-407 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13274>
32. GILBOA SM, DEVINE OJ, KUCIK JE, OSTER ME, RIEHLE-COLARUSSO T, NEMBARD WN, ET AL. Congenital heart defects in the United States. Estimating the magnitude of the affected population in 2010. *Circulation* [internet]. 2016;134:101-109 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/134/2/101> <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019307>
33. SERRA-JUHÉ C, CUSCÓ I, HOMES A, FLORES R, TORÁN N, PÉREZ-JURADO LA. DNA methylation abnormalities in congenital heart disease. *Epigenetics* [internet]. 2015; 10(2): 167-177 [Internet] [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1080/15592294.2014.998536>
34. LI FF, ZHOU J, ZHAO DD, YAN P, LI X, HAN Y, ET AL. Characterization of SMAD3 gene variants for possible roles in ventricular septal defects and other congenital heart diseases. *PLoS ONE* [internet]. 2015;10(6). [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0131542&type=printable> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131542>
35. ELSAYED GM, ELSAYED SM, EZZ-ELARAB SS. Maternal MTHFR C677T genotype and septal defects in offspring with Down syndrome: A pilot study. *Eg J Hum Gen* [internet]. 2014; 15: 39-44 [citado 26 Feb 2018] URL disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ejhg/article/view/100842> <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2013.09.003>
36. ORIHUELA MERCADO O, TABOADA LUGO N, LARDOEYT FERRER R, QUINTERO ESCOBAR K. Prevalencia y caracterización clínicogenética del síndrome Down en la zona Paitití del municipio Trinidad, Departamento Beni. *Rev Inv e Inf Salud*. [internet]. 2014; 9(21):17-27 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <http://www.univalle.edu/images/publicaciones/Revista%20de%20Salud%20%2021Armado%20Revista%20de%20Salud%20%206.compressed.pdf>
37. KARMILOFF-SMITH A, AL-JANABI T, D'SOUZA, GROET J, MASSAND E, MOK K, ET AL. The importance of understanding individual differences in Down syndrome. *F1000 Research* [internet]. 2016; 5(F1000 Faculty Rev):389 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806704/pdf/f1000research-5-8085.pdf> <https://doi.org/10.12688/f1000research.7506.1>
38. DÍAZ CS, YOKOYAMA RE, DEL CASTILLO RV. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex* [internet]. 2016;37(5):289-296 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: http://www.scielo.org.mx/seiello.php?pid=SO186-23912016000500289&script=sci_arttext <https://doi.org/10.18233/APM37No5pp289-296>

39. GHOSH S, GHOSH P. Genetic etiology of chromosome 21 non disjunction and Down syndrome birth: Aberrant recombination and beyond. *J Down Syndr Chr Abnorm* [internet]. 2015; 1(1): 2-5. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Sujoy_Ghosh4/publication/309277695_Genetic_Etiology_of_Chromosome_21_Nondisjunction_and_Down_syndrome_Birth_Aberrant_Recombination_and_Beyond/links/580eba5808aef766eflOe859/Genetic-Etiology-of-Chromosome-21-Nondisjunction-and-Down-syndrome-Birth-AberrantRecombination-and-Beyond.pdf
<https://doi.org/10.4172/2472-1115.1000102>
40. KAUR A, KAUR A. Maternal MTHFR polymorphism (677 C-T) and risk of Down's syndrome child: meta-analysis. *J Genet.* [internet]. 2016; 95(3):505-13. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27659321> <https://doi.org/10.1007/s12041-016-0657-7>
41. COPPEDÉ F. The genetics of folate metabolism and maternal risk of birth of a child with Down syndrome and associated congenital heart defects. *FrontGenet* [internet]. 2015; 6: 216-223. [citado 26 Feb 2018] URL disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2015.00223/full#h11> <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00223>
42. BROOKER AS, BERKOWITZ KM. The role of cohesins in mitosis, meiosis, and human health and disease. *Methods Mol Biol* [en línea] 2014; 1170: 229-266. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495907/pdf/nihms61424l.pdf>
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0888-2_11
43. SUN F, FUJIWARA Y, REINHOLDT LG, HU J, SAXL RL. Nuclear localization of PRDM9 and its role in meiotic chromatin modifications and homologous synapsis. *Chromosom* [internet]. 2015; 124:397-415. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00412-015-0511-3.pdf>
<https://doi.org/10.1007/s00412-015-0511-3>
44. JUREWICZ J, RADWAN M, SOBALA W, POLANSKA K, RADWAN P, JAKUBOWSKI L, ET AL. The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy. *Env Mol Mut.* [internet]. 2015; 56:50-59. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1002/em.21883>
45. BEZERRA JF, OLIVEIRA GHM, SOARES CD, CARDOSO ML, URURAHY MAG, NETO FPF, ET AL. Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and/or palate development. *Oral Diseases* [internet]. 2015; 21:393-399 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.12292>
46. SILVA MARD, BALDERRAMA IF, WOBETO AP, WERNECK RI, AZEVEDO-ALANIS LR. The impact of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on oral health-related quality of life. *J Appl Oral Sci* [internet]. 2018; 26: 1-6 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912398/pdf/1678-7757-jaos-26-e20170145.pdf>
47. JIA Z, LESLIE EJ, COOPER ME, BUTALI A, STANDLEY J, RIGDON J, ET AL. Replication of 13q31.1 association in nonsyndromic cleft lip with cleft palate in Europeans. *Am J Med Genet Part A* [internet]. 2015; 167A:1054-1060. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1002/bdra.23461>
48. MAI CT, ISENBURG J, LANGLOIS PH, ALVERSON CJ, GILBOA SM, RICKARD R, ET AL. Population based birth defects data in the United States, 2008 to 2012: Presentation of State -specific data and descriptive brief on variability of prevalence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [internet]. 2015; 103(11): 972-993. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1002/bdra.23461>
49. URIBE M, FOMINA RG, ROMITTI PA, JENKINS MM, GJESSING HK, GJERDEVIK M, ET AL. A population-based study of effects of genetic loci on orofacial clefts. *J Dent Res* [internet]. 2017;96(11):1322-1329. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034517716914>

50. SUN Y, HUANG Y, YIN A, PAN Y, WANG Y, WANG C, ET AL. Genome-wide association study identifies a new susceptibility locus for cleft lip with or without a cleft palate. *Nat Commun*[internet]. 2015; [citado 23 Sept 2018] URL disponible en:<https://www.nature.com/articles/ncomms7414.pdf>
<https://doi.org/10.1038/ncomms7414>
51. PAN X, WANG P, YIN X, LIU X, LI D, LI X, ET AL. Association between Maternal MTHFR Polymorphisms and Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate in Offspring, A Meta-Analysis Based on 15 Case-Control Studies. *Int J Fertil Steril*. [internet]. 2015;8(4):463-80. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355933/>
52. GIVEN JE, LOANE M, GARNE E, NELEN V, BARISIC I, RANDRIANAIVO H, ET AL. Gastroschisis in Europe –A Case-malformed-control study of medication and maternal illness during pregnancy as risk factors. *Ped Perinat Epidemiol* [internet]. 2017; 31, 549–559 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1111/ppe.12401>
53. NAZER HJ, KARACHON EL, CIFUENTES OL, ASSAR CR. Gastrosquisis: ¿una pandemia con tasas en aumento? Experiencia del estudio colaborativo latino americano de malformaciones congénitas (ECLAMC) en Chile. Período 1982-2014. *Rev Chil Pediatr*. 2016; [internet] 87(5):380-386 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41062016000500008&sc ri pt=sci_ a rttext& ting=pt
54. MARTILLOTTI G, BOUCOIRAN I, DAMPHOUSSEA, GRIGNON A, DUBE E, MOUSSAA, ET AL. Predicting perinatal outcome from prenatal ultrasound characteristics in pregnancies complicated by gastroschisis. *Fetal Diagn Ther* [internet]. 2016; 39:279–286 [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/440699> <https://doi.org/10.1159/000440699>
55. PADULAAM, YANG W, SCHULTZ K, TOM L, LIN B, CARMICHAEL SL, ET AL. Gene variants as risk factors for gastroschisis. *Am J Med Genet Part A* [internet]. 2016;170A:2788–2802. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37883>
56. ROBLEDO AM, BOBADILLA ML, MELLÍN SEL, CORONA RA, PÉREZ MJ, CÁRDENAS RV, ET AL. Prevalence and risk factors for gastroschisis in a public hospital from west México. *Congenit Anom* [internet]. 2015;55(2):73-80. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://doi.org/10.1111/cga.12087>
57. JENKINS MM, REEFHUISJ, GALLAGHER ML, MULLEJG, HOFFMANN TH, KOONTZ DA, ET AL. Maternal smoking, xenobiotic metabolizing enzyme gene variants, and gastroschisis risk. *Am J Med Genet A* [internet]. 2014; 0(6): 1454–1463. [citado 23 Sept 2018]] URL disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36478>
58. GENG Y, GAO R, CHEN X, LIU X, LIAO X, LIY, ET AL. Folate deficiency impairs decidualization and alters methylation patterns of the genome in mice. *Mol Hum Reprod*. [internet]. 2015;21(11):844-56. [citado 23 Sept 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26246607>
<https://doi.org/10.1093/molehr/gav045>

Copyright (c) 2019 Noel Taboada Lugo y Manuela Herrera Martínez.



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso p a ra f i n es comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumendelicencia](#) - [Textocompletodelalicencia](#)