

COMUNICACIÓN

Tendencia creciente de la prevalencia de cardiopatías congénitas conotruncales y defectos del tubo neural en la provincia de Villa Clara

Noel Taboada Lugo^{1*} 

¹Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Noel Taboada Lugo. noeltl@infomed.sld.cu

Recibido: 08/11/2022 - Aprobado: 05/04/2023

RESUMEN

Introducción: 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.

Objetivos: determinar las curvas de tendencia temporal de cinco tipos de defectos congénitos folato-sensibles no sindrómicos e identificar factores de riesgo asociados a estos.

Métodos: se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles de base poblacional en la Provincia de Villa Clara entre los años 2013 y 2018. Se determinaron las tasas de prevalencia de defectos congénitos entre nacidos vivos, nacidos muertos y en interrupciones electivas del embarazo y se realizó el análisis de la línea de tendencia polinómica de las tasas de prevalencia para los diferentes tipos de defectos congénitos.

Resultados: se observó una tendencia decreciente o estable para las hendiduras labiopalatinas, la gastrosquisis y el síndrome de Down, mientras que para las cardiopatías congénitas conotruncales y los defectos del tubo neural se constató una tendencia discretamente creciente.

Conclusiones: la tendencia discretamente ascendente identificada en las tasas de prevalencia de cardiopatías congénitas conotruncales y de los defectos del tubo neural tiene un origen multifactorial, en el que se imbrican la predisposición genética y los diferentes factores de riesgo como el consumo deficiente de ácido fólico en períodos críticos del desarrollo embrionario.

Palabras clave: anomalías congénitas; ácido fólico; cardiopatías congénitas; defectos del tubo neural

ABSTRACT

Introduction: folic acid plays a crucial role in the epigenetic regulation of embryofetal development and its deficiency has been shown to be related to the appearance of different congenital defects.

Objectives: to determine the time trend curves of five types of non-syndromic folate-sensitive birth defects and to identify risk factors associated with them.

Methods: an observational, analytical, retrospective, population-based case-control study was conducted in Villa Clara Province between 2013 and 2018. Prevalence rates

of congenital defects among live births, stillbirths and elective terminations of pregnancy were determined and the analysis of the polynomial trend line of prevalence rates for the different types of congenital defects was performed.

Results: a decreasing or stable trend was observed for cleft lip and palate, gastroschisis and Down syndrome, while a slightly increasing trend was observed for congenital conotruncal heart defects and neural tube defects.

Conclusions: the discrete upward trend identified in the prevalence rates of congenital congenital heart disease and neural tube defects has a multifactorial origin, in which genetic predisposition and different risk factors such as deficient consumption of folic acid in critical periods of embryonic development are intertwined.

Key words: congenital anomalies; folic acid; congenital heart disease; neural tube defects

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) un defecto congénito (DC) es cualquier alteración morfológica, bioquímica o funcional de origen prenatal que se detecte en el momento del nacimiento o después. Los DC pueden ser múltiples o aislados y por su magnitud se distinguen en mayores y menores.^(1,2)

El ácido fólico desempeña un rol crucial en la regulación epigenética del desarrollo embrionario y se ha demostrado que su deficiencia se relaciona con la aparición de diferentes DC; entre los DC folato-sensibles se describen en la literatura médica: los defectos del tubo neural (DTN), las cardiopatías congénitas (CC) conotruncales, el síndrome de Down (SD), las hendiduras labiopalatinas (HLP) y la gastrosquisis (GS), entre otros.⁽³⁾

La prevalencia de DC de forma global permanece estable, pero se han descrito variaciones en la frecuencia para determinados tipos de DC, por ejemplo, se describe un incremento en la prevalencia de GS, mientras que los DTN muestran una tendencia decreciente.⁽⁴⁾

Aunque la suplementación y la fortificación de alimentos con AF han reducido la incidencia de DTN aún constituyen el tipo de DC mayores más frecuentes en muchos países. La OMS estima que anualmente ocurren 338 109 casos de espina bífida y anencefalia a nivel mundial.⁽¹⁾

La incidencia de GS es de uno a cinco en 10 000 nacidos vivos (NV), aunque en las últimas décadas se ha detectado un incremento de su prevalencia a nivel global. En los Estados Unidos afecta aproximadamente a 4,5 por cada 10 000 NV, mientras que en Europa se presenta en uno de cada 5 000 NV.⁽⁵⁾

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles de base poblacional entre los años 2013 y 2018 en la Provincia de Villa Clara con los objetivos de determinar las curvas de tendencia temporal de cinco tipos de DC folato-sensibles no sindrómicos e identificar factores de riesgo asociados a estos.

El universo estuvo constituido por 46 473 nacimientos entre los años 2013 y 2018: 45 692 NV, 425 nacidos muertos (NM) y 356 interrupciones electivas del embarazo (IEE); registrados en el Centro Provincial de Genética y en los Departamentos de Estadísticas del Hospital Gineco Obstétrico Universitario "Mariana Grajales" y de la Dirección Provincial de Salud de Villa Clara.

La población de estudio fueron los 267 productos de gestaciones ocurridas en el período de estudio: 108 NV, 154 IEE y cinco NM con alguno de los siguientes tipos de DC folato-sensibles: 80 cardiopatías congénitas conotroncales (CCCT), 59 defectos del tubo neural (DTN), 36 hendiduras labio-palatinas (HLP), 31 gastrosquisis (GS) y 61 síndrome de Down (SD) por trisomía libre, como aberración cromosómica sensible a esta deficiencia.

El estudio se realizó conforme a los principios éticos para la investigación médica en humanos establecidos en el instrumento normativo: Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 2013).

Se determinaron las tasas de prevalencia entre NV y entre nacidos muertos, así como la tasa de prevalencia ajustada (PA). Todas las tasas de prevalencia fueron calculadas en base a mil nacimientos.

El cálculo de la tasa de PA permitió determinar la proporción en la que aparecieron los casos NV, NM o por interrupciones electivas del embarazo (IEE) con los diferentes tipos de DC folato-sensibles respecto al universo de nacidos (vivos y muertos), como muestra la siguiente fórmula:

$$PA = \frac{NV \text{ con } DC + NM \text{ con } DC + IEE}{\text{Total de NV} + NM} \times 1\,000 \text{ nacimientos}$$

Se realizó el análisis de la línea de tendencia polinómica de las tasas de prevalencia entre NV, NM y de PA entre los años 2013 y 2018.

RESULTADOS

En el análisis de tendencia de los cinco tipos de DC folato-sensibles se observó una tendencia decreciente o estable para las hendiduras labiopalatinas, la gastrosquisis y el síndrome de Down; sin embargo, se constató una tendencia discretamente creciente en la tasa de prevalencia ajustada de las CC conotroncales entre los años 2013 y 2018 (Figura 1).

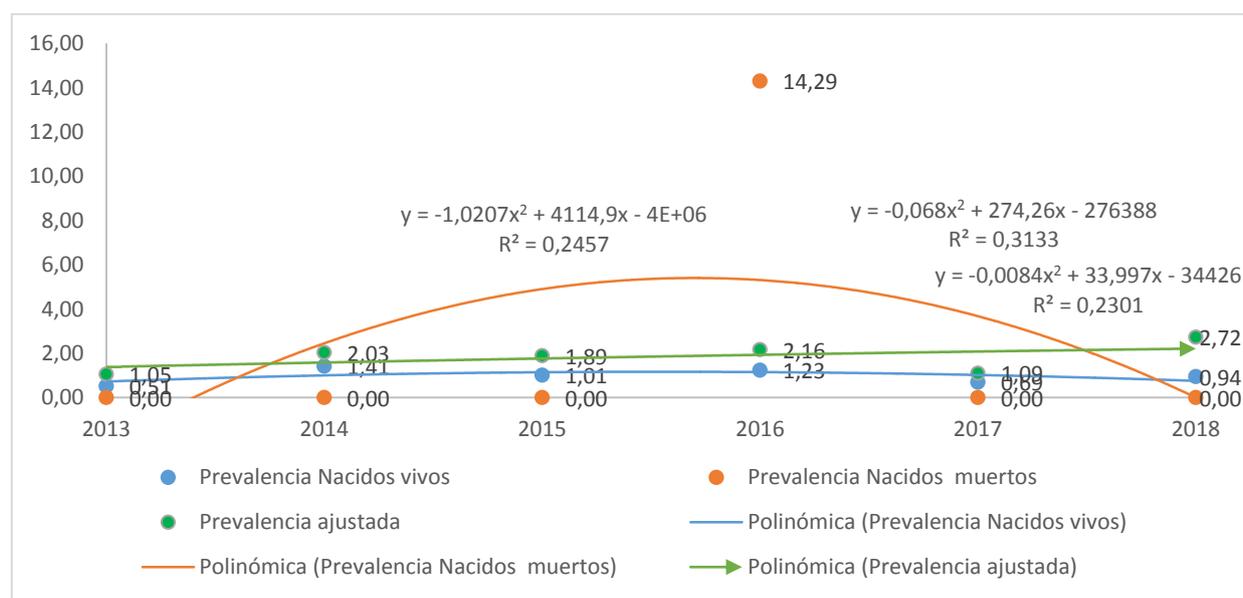


Figura 1. Curvas de tendencia de las tasas de prevalencia de cardiopatías congénitas conotroncales por años

De igual forma se constató una tendencia creciente en la tasa de prevalencia ajustada de DTN entre los años 2013 y 2018 a expensas del incremento de la prevalencia entre los NM (Figura 2).

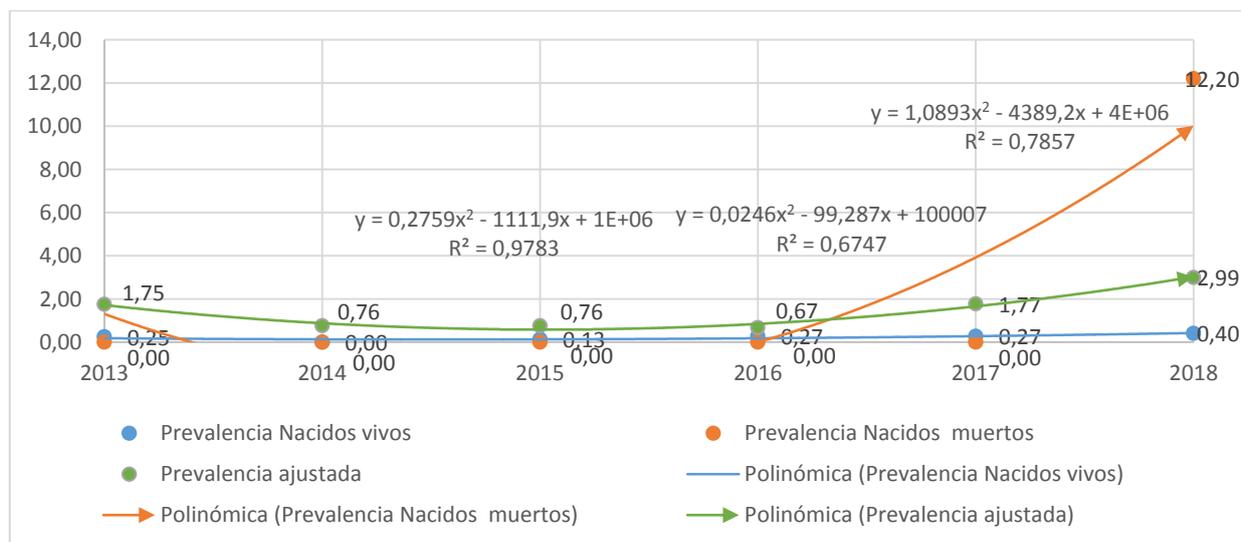


Figura 2. Curvas de tendencia de las tasas de prevalencia de defectos del tubo neural por años

DISCUSIÓN

La identificación de una tendencia discretamente creciente en las tasas de prevalencia de CC está acorde con lo descrito en la literatura, en la que se plantea que en los últimos años se observa una tendencia creciente en la incidencia de CC no sindrómicas. Un meta-análisis que incluyó 260 investigaciones reveló que entre 1970 y 2017 la prevalencia de CC se incrementó globalmente en un 10% cada cinco años.⁽⁶⁾

Este incremento pudiera ser reflejo de un aumento en la frecuencia de conocidos factores de riesgo como el sobrepeso y la obesidad materna y la diabetes pregestacional, entre otros;⁽⁴⁾ sin embargo, la tendencia al incremento observada en la frecuencia de los DTN en Villa Clara entre los años 2013 y 2018 no coincide con lo descrito en la literatura, en la que se describe una tendencia a la disminución de la frecuencia de estos DC. Entre sus causas se encuentran la suplementación preconcepcional con ácido fólico, la fortificación de alimentos con este micronutriente, la accesibilidad a un diagnóstico prenatal temprano y las interrupciones electivas del embarazo como método de prevención primaria basada en opciones reproductivas postconcepcionales.⁽⁴⁾

El autor considera que debido al acceso universal de las embarazadas cubanas a los diferentes métodos de diagnóstico prenatal de los DTN (la determinación de niveles de alfafeto proteína sérica y los estudios sonográficos en cada trimestre del embarazo), así como a la posibilidad de solicitar la interrupción de la gestación ante el diagnóstico prenatal de estos DC, los factores que subyacen en esta tendencia al incremento en la Provincia de Villa Clara apuntan hacia deficiencias en la suplementación preconcepcional y en la fortificación con ácido fólico.

El cierre del tubo neural ocurre entre los 22 y los 28 días después de la concepción, por lo que la OMS recomienda el consumo preconcepcional diario

de 400 µg de ácido fólico desde el momento en que se planifique el embarazo, idealmente entre uno y tres meses, hasta las 12 semanas de gestación.⁽⁷⁾

Solamente el 17% de las madres villaclareñas con descendencia afectada por DC folato-sensibles refirieron consumo preconcepcional de ácido fólico al menos un mes antes del embarazo, a diferencia del 42,5% de las madres de los controles, diferencias que resultaron altamente significativas ($p=0,000$). Resulta oportuno resaltar el hecho de que, en conjunto, solamente el 59,5% de las madres estudiadas consumieron esta vitamina en un período previo al embarazo en la Provincia.⁽⁴⁾

Resultados similares a los observados por Cui y otros investigadores en zonas urbanas de China en las que el 17,5% (75/428) de las madres comenzaron la suplementación preconcepcional con ácido fólico un mes antes del embarazo.⁽⁸⁾

En la Provincia cubana de Las Tunas se constató que apenas el 10,9% de las madres de los casos con DC refirieron consumo preconcepcional de esta vitamina del complejo B.⁽⁹⁾

Además de la suplementación preconcepcional con ácido fólico, la OMS recomienda la fortificación de alimentos con este micronutriente. Cuba se encuentra entre los 81 países en que está establecida la fortificación obligatoria de alimentos con ácido fólico.

En 1987 se implementó un Programa de cobertura nacional dirigido a todos los grupos poblacionales para la fortificación con hierro y vitaminas del complejo B de la harina de trigo y luego, 12 años después, se inició la fortificación con iodo de toda la sal de consumo dirigida también a todos los grupos poblacionales. A los alimentos de consumo común que pueden ser fortificados se les llama vehículos alimentarios porque transportan micronutrientes. Los vehículos alimentarios fortificados más comúnmente utilizados a nivel mundial son el aceite vegetal, el arroz, la harina de maíz, la harina de trigo y la sal de consumo;⁽⁴⁾ sin embargo, de acuerdo a los datos publicados por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO, por sus siglas en inglés) y como resultado de la segunda revisión de las políticas de nutrición global 2016-2017, no existen evidencias de que en Cuba se continúe fortificando la harina de trigo con ácido fólico, como un programa dirigido a toda la población.⁽¹⁰⁾

Se plantea que en los países en los que la estrategia de prevención de los DTN está basada en la promoción del consumo preconcepcional de AF y no en la fortificación de alimentos, como las de Cuba y la mayoría de los países europeos, ha mostrado ser inefectiva.⁽⁴⁾

Aunque resulta oportuno señalar que los resultados de ensayos clínicos realizados con el objetivo de evaluar el consumo materno preconcepcional de AF en la prevención de la recurrencia en casos de DTN indican que entre el 30% y el 50% de los casos no son prevenibles con AF, a esos casos se les denomina AF resistentes o no respondedores, por lo que se investiga el efecto de otras deficiencias nutricionales en el origen de los DTN, como la deficiencia materna de oligoelementos como el cinc, el hierro, el selenio y el inositol.⁽⁴⁾

Los diferentes niveles preventivos de los DC incluyen la prevención primaria, la secundaria y la terciaria. La prevención primaria puede ser preconcepcional o postconcepcional. En la actualidad las posibilidades de la prevención primaria preconcepcional están limitadas, de forma general, a la suplementación

preconcepcional con ácido fólico, la estimulación de la maternidad en edades óptimas y evitar las exposiciones a teratógenos conocidos.⁽⁴⁾

CONCLUSIONES

La tendencia discretamente ascendente identificada en las tasas de prevalencia de cardiopatías congénitas conotruncales y de los defectos del tubo neural no sindrómicos en la Provincia de Villa Clara entre los años 2013 y 2018 tiene un origen multifactorial, en el que se imbrican la predisposición genética y los diferentes factores de riesgo, como el consumo deficiente de ácido fólico en períodos críticos del desarrollo embrionario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2023 [actualizado 27/02/2022; citado 23/10/2022]. Trastornos Congénitos; [aprox. 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
2. Taboada Lugo N, Lardoeyt Ferrer R. Validación de un cuestionario sobre factores de riesgo para defectos congénitos. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2019 [citado 23/10/2022];38(4):e311. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002019000400011&script=sci_arttext&lng=en
3. Taboada Lugo N, Herrera Martínez M. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. Medicentro Electrónica [Internet]. 2018 [citado 23/10/2022];22(3):197–207. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2018/cmc183b.pdf>
4. Taboada Lugo N. Factores genéticos y ambientales en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles en Villa Clara [tesis]. Santa Clara: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara; 2022.
5. Taboada Lugo N, Algora Hernández AE, Herrera Martínez M, de la Torre Santos ME, Piedra Morales O, Anoceto Armiñana E. Prevalence and associated anomalies in Gastroschisis and Omphalocele cases in Villa Clara, Cuba: A 30-Year Series from 1990 to 2019. Biomed J Sci Tech Res [Internet]. 2021 [citado 23/10/2022];36(3):28543–28551. Disponible en: <https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.005854.php>. <https://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2021.36.005854>
6. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy M, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. Int J Epidemiol [Internet]. 2019 [citado 23/10/2022];48(2):455–463. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469300/>. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
7. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO; 2022 [actualizado 09/08/2022; citado 23/10/2022]. Periconceptional folic acid supplementation to prevent neural tube defects; [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/folate-periconceptional>
8. Cui M, Lu XL, Lyu YY, Wang F, Xie XL, Cheng XY. Knowledge and intake of folic acid to prevent neural tube defects among pregnant women in urban China: a cross-

sectional study. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2021 [citado 23/10/2022];21(1):432. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8218380/>.

<https://doi.org/10.1186/s12884-021-03893-4>

9. Batista Almaguer CR, Martínez Pérez JR, Ferrás Fernández Y, Castillo Guerrero M. Factores de riesgo materno asociados a los defectos congénitos mayores, Puerto Padre 2018-2020. Rev Electrón Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2022 [citado 23/10/2022];47(4):e3164. Disponible en:
<https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/3164/pdf>
10. Intercambio Global de Datos de Fortificación [Internet]. Proporcionando datos de fortificación para la toma de decisiones. [citado 23/10/2022]. Disponible en:
<https://fortificaciondatos.org>

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.