

Existe tendencia estacional en las anomalías del tubo neural en Guatemala?

Exist a stational trends in neural tube defects in Guatemala?

Chúa, Carlos, MSc. MA.¹

¹Profesor de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Correspondencia: educarusac@gmail.com

Resumen

Antecedentes: Las anomalías del tubo neural son muy frecuentes en Guatemala. Una mayor frecuencia se observa en el altiplano guatemalteco, con mayor concentración de población indígena y con mayor decauperación económica. Observaciones de especialistas indican que en el primer semestre del año son mucho más frecuentes que en el segundo. Estas observaciones señalan que algo existe en el ambiente, probablemente en el ambiente alimentario, relacionado con el consumo de maíz, base dietética del guatemalteco.

En el grano de este cereal, existen fumomisininas (micotoxinas producidas por hongos) en gran cantidad, que tienen un efecto inhibidor de la captación celular de ácido fólico, micronutriente íntimamente relacionado con el cierre temprano del tubo neural.

Objetivo: Demostrar si es cierto que existe mayor frecuencia de anomalías del tubo neural en Guatemala en el primer semestre del año que en el segundo, principalmente en los denominados meses de verano. Sugerir hipótesis futuras que expliquen este comportamiento epidemiológico.

Metodología: Estudio descriptivo-analítico retrospectivo en la Unidad de Espina Bífida del Hospital General San Juan de Dios y en las 8 áreas geoeconómicas de Guatemala, analizando una sola variable: La fecha de nacimiento de niños y niñas que presentaron anomalías del tubo neural de diferente tipo.

Resultados: Se demuestra que en efecto las anomalías del tubo neural son más frecuentes en el primer semestre del año que en el segundo. Principalmente en los meses de marzo-abril. Y que ocurren con menos frecuencia en el segundo semestre. Estos datos se podrían vincular con el consumo dietético de maíz, grano que también tiene diferencias estacionales en cuanto a su producción, almacenamiento, preparación y consumo.

Conclusiones: Los hallazgos encontrados sugieren que las anomalías del tubo neural son más frecuentes en el período estacional conocido como verano en Guatemala. Lo que hace suponer que algo existe en el ambiente, principalmente en el consumo de maíz, que diversas investigaciones señalan que contiene concentraciones elevadas de fumonisininas, micotoxinas producidas por hongos y que son potentes inhibidores de la captación celular de ácido fólico.

Conflicto de Intereses: En el primer período de la investigación, participaron estudiantes de medicina en su práctica de pediatría. En el segundo período de la investigación, participaron estudiantes con cierre de pensum de medicina y fue su trabajo de tesis, asesorada por el autor de este artículo. En el análisis de resultados, participó el Dr. Ricardo Mena Aplicano, epidemiólogo del Hospital General San Juan de Dios, hasta el año 2014.

Palabras Clave: Neural Tube Defects. Congenital anomalies. Guatemala. Anomalías del tubo neural, epidemiología.

Abstract

Background: Neural tube abnormalities are very common in Guatemala. A higher frequency is observed in the Guatemalan highlands, with a higher concentration of indigenous population and with greater economic impoverishment. Specialist observations indicate that in the first half of the year they are more frequent than in the second one.

These observations indicate that something exists in the environment, probably in the food environment, related to the consumption of maize, Guatemalan dietary base. In the grain of this cereal, there are fumonisinins (mycotoxins produced by fungi) in great quantity, that have an inhibitory effect of the cellular uptake of folic acid, micronutrient that is closely related to the early closure of the neural tube.

Objective: To demonstrate if it is true that there is a higher frequency of neural tube anomalies in Guatemala in the first half of the year than in the second one, mainly in the summer. To suggest future hypotheses that explain this epidemiological behavior.

Methodology: Retrospective descriptive-analytical study in the Spina Bifida Unit of Hospital General San Juan de Dios and in the 8 geo-economic areas of Guatemala, analyzing a single variable: The date of birth of children with different kinds of neural tube abnormalities.

Results: It is demonstrated that neural tube abnormalities are more frequent in the first half of the year than in the second one. Mainly in the months of March-April. And they occur less frequently in the second semester of the year. These data could be associated to the dietary intake of maize, which also has seasonal differences in production, storage, preparation and consumption.

Conclusions: Findings suggest that neural tube abnormalities are more frequent in the Guatemalan summer. This leads us to assume that something exists in the environment, mainly in the consumption of maize, that several investigations indicate that it contains high concentrations of fumonisins, mycotoxins produced by fungi and that are potent inhibitors of the cellular uptake of folic acid.

Conflict of interests: In the first period of the investigation, medical students participated in their practice of pediatrics. In the second period of the investigation, students participated with closing of pensum of medicine and was their thesis work, advised by the author of this article. Dr. Ricardo Mena Aplicano, epidemiologist of the Hospital General San Juan de Dios, participated in the analysis of results until 2014.

Key words: Neural tube defects. Congenital abnormalities. Guatemala. Neural tube abnormalities, epidemiology.

Introducción:

Las anomalías del tubo neural en Guatemala son relativamente frecuentes (1,2,3,4). El origen de este tipo de anomalías tiene lugar aproximadamente entre el día 20 al 28 de vida intrauterina, es decir, cuando aún la mujer no sabe con exactitud que está embarazada. Disturbios multifactoriales que inciden en la neurulación embrionaria asociados a numerosos factores de riesgo han sido identificados.

Diabetes materna, bajo nivel socioeconómico, desnutrición materna crónica y aguda, fiebre, deficiencia específica de ácido fólico, anomalías genéticas, son entre otros, factores que incrementan el riesgo de defectos de este tipo (5,6,7). En Guatemala el consumo insuficiente de ácido fólico puede tener una importancia significativa, pues la desnutrición en las mujeres, sobre todo en las áreas rurales, de fuerte contenido indígena-maya es frecuente (8,9). Las anomalías del tubo neural pueden tener un origen poligénico. Los genes que intervienen están relacionados directa o indirectamente al proceso que controla el cierre el tubo neural, varios de ellos involucrados en el metabolismo del ácido fólico (10,11).

En este proceso, donde está involucrado el ácido fólico, operan diversos procesos enzimáticos: alteración de la metileno tetrahidrofolato reductasa, mutaciones en C6777T y A1298C metil tetrahidrofolato reductasa, 5-metiltransferasa, metionina-sintetasa reductasa, cistationina beta sintetasa, metileno tetrahidrofolato y ciclohidroxilasa formil tetrahidrofolato sintetasa, receptor 1 de folato, nucleosoma proteína unidora 1-2 (NAP1L2), alfa receptor de crecimiento derivado de plaquetas. En todos estos mecanismos es importantísimo el rol de MTHFR (metil tetrahidrofolato reductasa) en el metabolismo del ácido fólico para reducir 5,10 metileno tetrahidrofolato a 5- metil tetrahidrofolato.

El genotipo en el que actúa MTHFR y MTHFR 677C explicaría el 11.4% de la población que tiene anomalías del tubo neural (12). También un importante factor etiológico de anomalías del tubo neural en el país, puede ser el consumo de sustancias de riesgo. La alta prevalencia de anomalías del tubo neural en Guatemala podría relacionarse con el consumo elevado de fumonisinas en la dieta, principalmente contenidas en el maíz (13,14,15).

Las fumonisinas son un grupo de metabolitos de los hongos, comúnmente encontradas en el maíz y las que se ha descrito existen en cantidades elevadas en el grano consumido por poblaciones indígenas del altiplano guatemalteco. En investigaciones realizadas durante los años 2001 y 2002, aproximadamente el 14% de las muestras de maíz del altiplano, contenían más de 3 microgramos de fumonisina B1 por gramo de maíz, cantidad que supera a lo recomendado y aceptado mundialmente (16). Igualmente, en otra investigación (17) se encontró que la "Incaparina", un atol con el que se alimenta gran parte de la población guatemalteca, puede contener fumonisinas en un rango de 0.2 a 2.2 microgramos por gramo.

Mujeres embarazadas guatemaltecas podrían estar recibiendo cantidades considerables de fumonisinas en la dieta, al consumir tortillas de maíz y atoles de maíz contaminados con hongos. Existen, además de la Fumonisina B1, la Fumonisina B2 y B3 que también se encuentran presentes en el maíz.

Se sabe que en el proceso de preparación de las tortillas, puede eliminarse hasta el 50% de las fumonisinas presentes, pero aún así, en poblaciones donde la tortilla es la principal fuente de energía, el consumo de fumonisinas podría ser mucho. Las fumonisinas son sustancias químicas producidas por hongos que contaminan varios productos agrícolas comestibles. Algunos de ellos muy importantes alimentos que forman parte de la dieta latinoamericana, como son el maíz, arroz, cebada, centeno, trigo, avena y otros alimentos para animales (sorgo).

Los principales hongos que producen este tipo de micotoxinas son el *Fusarium Moniliforme* y el *Fusarium Proliferatum*, que contaminan los productos agrícolas durante el cultivo, la cosecha o el almacenamiento del mismo. La contaminación ocurre en el grano, y para el caso de Guatemala, por su alto consumo dietético, en el grano del maíz. Estas micotoxinas fueron descubiertas en Sudáfrica en 1988 y diferentes investigaciones, asocian su presencia en cantidades importantes, como probables carcinogénicos y como sustancias que impiden la captación de ácido fólico a nivel celular, contribuyendo a la aparición de anomalías del tubo neural (18).

Hasta el momento se han identificado 15 tipos de fumonisinas. Las más conocidas con la FB1, 2 y 3, siendo la más tóxica la FB1, que representa aproximadamente el 70% de la fumonisina total (19). La presencia y cantidad de fumonisinas se ve influenciada por: variedades de semilla utilizadas, uso de fertilizantes, condiciones de almacenamiento y características del medio ambiente, esto es humedad, temperatura, y exposición al suelo (20).

La nixtamalización, que consiste en añadir cal al maíz para la preparación de la masa, cosiéndola a una temperatura de ebullición, reduce la presencia de fumonisinas. No obstante, cuando el proceso es incompleto, y no se elimina totalmente el pericarpio del grano, puede permanecer una cantidad importante de fumonisinas (21,22).

En la masa de maíz, los estudios a nivel mundial, evidencian que su concentración puede ir de menos 10 partes por millón en los Estados Unidos de América, hasta más de 100 partes por millón

en algunos lugares de África y de China. China consume mucho maíz, al igual que Guatemala, casi 400 gramos diarios, lo que podría significar un consumo medio diario de fumonisinas de 3.43 a 8.67 mgs/ kg de peso al día, superando en mucho la ingestión máxima tolerable de 2 mg/kg de peso al día, establecida por la Organización Mundial de la Salud, OMS (23).

Según observaciones de neurocirujanos y epidemiólogos, las anomalías del tubo neural en Guatemala son más frecuentes en el primer semestre del año que en el segundo (24,25). Principalmente en marzo, abril, mayo junio. Esta tendencia en el tiempo puede explicarse por lo que ocurre en el medio ambiente guatemalteco en relación a la siembra, cosecha, preservación y consumo de maíz. Y al contenido de fumonisinas que podría variar a lo largo del año.

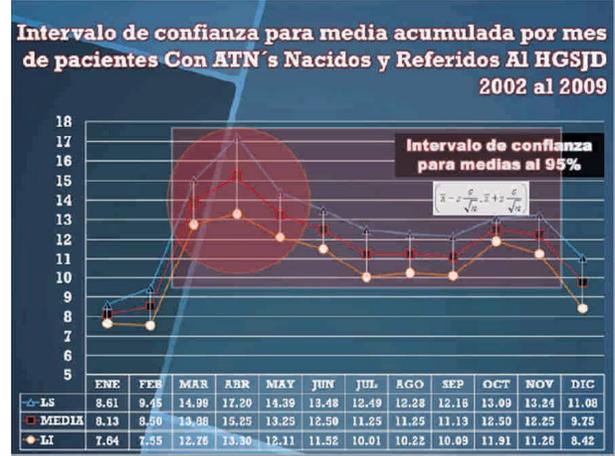
Materiales y Metodos:

Del 2002 al 2009, 1,117 niños con ATNs fueron reportados por la Unidad de Espina Bífida del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala. Estos casos provienen de toda la república. Se captó como dato, la fecha de nacimiento de los niños. Cuando no se obtuvo este dato en el libro de registros de la Unidad, se recurrió al archivo del Depto. de Epidemiología del mencionado hospital.

En el año 2013, se documentó el mes de nacimiento de niños con anomalías del tubo neural en hospitales departamentales públicos de Guatemala, desde el primero de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2010. La fecha de nacimiento se estableció por mes en las 8 regiones geográficas de la república de Guatemala. La fecha de nacimiento de los niños con ATNs se captó en los registros estadísticos de los hospitales estudiados y en los departamentos de epidemiología de dichos hospitales, si fuera el caso de que existieren.

Resultados:

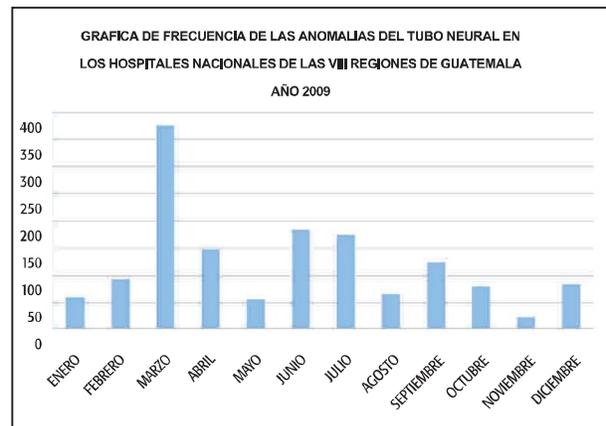
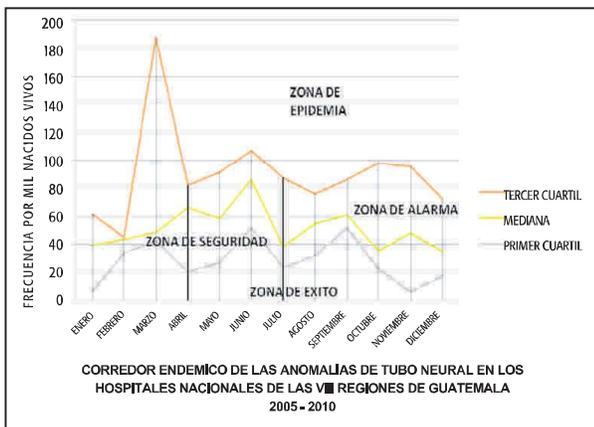
Los resultados del primer grupo (año 2002 al 2009) pueden observarse en los dos siguientes cuadros:



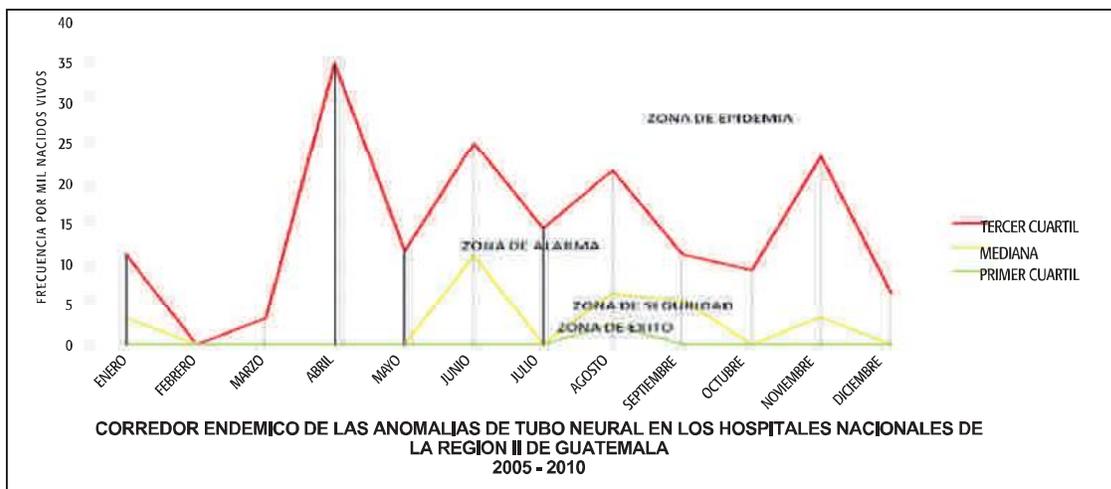
Cuadros Nos. 1 y 2.

En ambos cuadros puede observarse que tanto la media de casos con ATNs como el intervalo de confianza por media acumulada por mes, nos indica que los meses de mayor frecuencia de nacimientos con ATNs son marzo, abril y mayo.

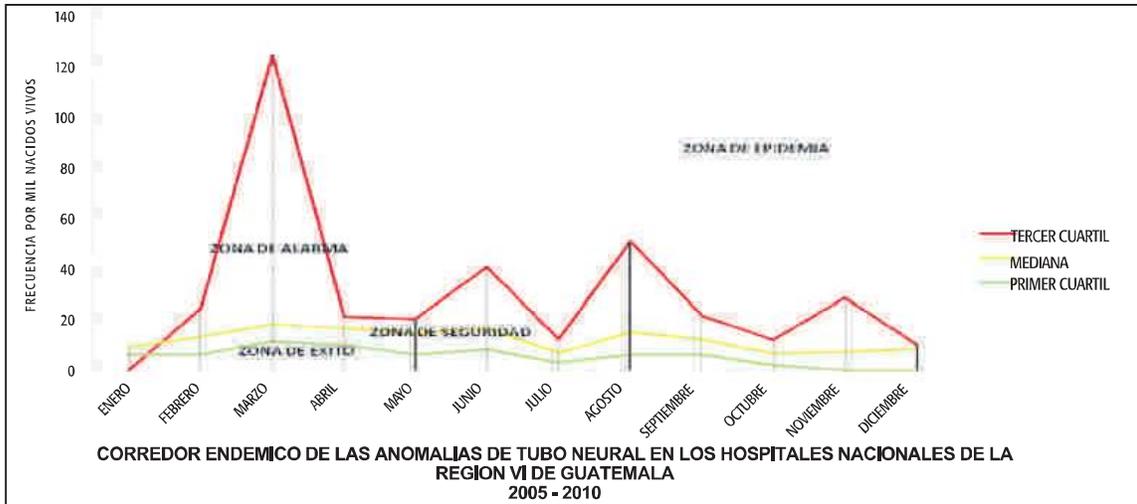
En cuanto a la fecha de nacimiento de niños con ATNs por regiones del país, pueden observarse los siguientes gráficos:



Gráficas No. 1 y 2 (fuente, 26)

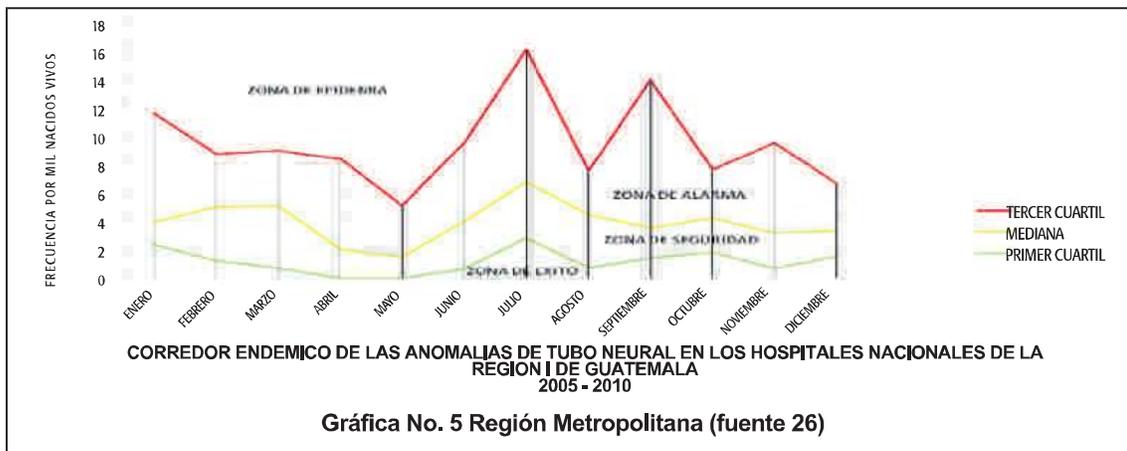


Gráfica No. 3 Región de Alta y Baja Verapaz. (fuente 26)



Gráfica No. 4 Región de San Marcos, Retalhuleu, Totonicapán, Sololá, Quetzaltenango y Suchitépéquez.

En todas las gráficas por regiones, sucede igualmente que corresponde a los meses de marzo, abril, la mayor frecuencia de nacimientos con ATNs, seguidos por mayo, junio y julio. Tan sólo en la región I, zona metropolitana, pareciera que el patrón no es igual al resto de regiones analizadas, siendo julio, agosto y septiembre los mayores picos de nacimientos de niños con este tipo de patologías congénitas (véase gráfica No. 5)

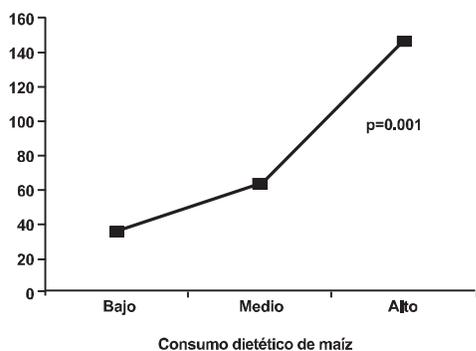


Gráfica No. 5 Región Metropolitana (fuente 26)

Discusion:

En Guatemala, norte de China y algunas regiones de Sudáfrica, la prevalencia de anomalías del tubo neural es de hasta 10 veces mayor al promedio mundial, que se acerca a 1 por mil nacidos vivos. Mujeres que reportan comer tortillas fabricadas en casa, versus fabricadas con harina industrializada, reportan más riesgo de presentar hijos con anomalías del tubo neural (27, 28), aunque falta mucho por establecer una asociación directa entre consumo de maíz producido por las familias, versus consumo de harina de maíz procesada a través de la industria alimentaria. En Guatemala, las regiones en donde se presentan más casos de anomalías del tubo neural, corresponden al

altiplano central y noroccidental del país (Quetzaltenango, Huehuetenango, Quiché, Sacatepéquez, Guatemala (29). Precisamente estas regiones y departamentos son los que presentan también mayor concentración de población indígena maya descendiente, que sigue patrones ancestrales en relación al cultivo y al consumo de maíz. También estas regiones son las más depauperadas desde el punto de vista económico, lo que provoca, igualmente, bajos consumos de ácido fólico en la dieta habitual. En la figura siguiente, el consumo de fumonisinas de acuerdo a la ingesta de tortillas en México, un país muy similar al nuestro en cuanto al patrón cultural de consumo de maíz, aunque en gran medida la masa de maíz la obtienen de forma industrializada (30).



Tomado de Gong YY y cols. 2008¹⁷

FIGURA 2. CONCENTRACIÓN URINARIA DE FBI (PG/ML) DE ACUERDO AL CONSUMO DIETÉTICO DE MAÍZ EN MUJERES MEXICANAS

Fig. 6 Citado en Rev. Salud Pública de México (30).

Especialistas en genética y en neurocirugía guatemaltecos indican, mediante su experiencia, que las anomalías del tubo neural tienen mayor incidencia en los meses de marzo, abril y mayo en el país. Es decir, nacen más niños con estas anomalías en la temporada conocida como VERANO. Y que de alguna manera, en esos meses, los neurocirujanos y hospitales deben estar preparados para atender un mayor número de niños.

Conclusiones:

Las anomalías congénitas del tubo neural en Guatemala son frecuentes. Existe una mayor incidencia en el altiplano noroccidental del país. La frecuencia es de dos hasta 9 veces mayor de la existente en los Estados Unidos de América. La etiología de estas anomalías es multifactorial, pudiendo incluso existir factores genéticos, pero el ambiente, sobre todo relacionado con el consumo de maíz, pudiera tener una carga importante, debido a que existe una tendencia estacional en el nacimiento de niños con este tipo de patologías. Porqué con el consumo de maíz?, porque se ha demostrado cantidades importantes de fumonisinas en este alimento, sustancias similares químicamente a los esfingolípidos, que provocan un menor aprovechamiento del folato, que consecuentemente provoca una falta de cierre del tubo neural en el período embrionario. Este cierre del tubo neural ocurre entre la semana tercera y cuarta del embarazo, aún cuando la madre no sabe a exactitud que se encuentra embarazada. Ciertamente que muchas mujeres guatemaltecas inician su embarazo con niveles de consumo bajos en folatos y ácido fólico, incluso vitamina B12, pero también el cierre anómalo del tubo neural embrionario puede deberse a la presencia de fumonisinas, en etapas tempranas de gestación. Es preciso investigar la

concentración de fumonisinas en el maíz disponible para consumo humano en distintos meses del año, con tal de explicar porqué existe esta tendencia estacional en la incidencia de este tipo de anomalías congénitas frecuentes en el país. Aparte, continuar con el programa de suplementación con ácido fólico en todas las mujeres en edad fértil, según el normativo del ministerio de salud pública del país, y con el consumo apropiado de alimentos ricos en este nutriente. Estos hallazgos nos permiten de alguna manera, concluir que en efecto, la observación empírica que en los primeros seis meses del año ocurren mayor número de niños que nacen con anomalías del tubo neural, es correcta.

Correspondiendo en tiempo, a los meses descritos como VERANO, época de escasa o nula lluvia y donde los campesinos preparan la tierra para sembrar. El pico más alto, según los hallazgos, es el mes de marzo. El embarazo ha ocurrido en 280 días antes del parto, en términos normales, y el cierre del tubo neural se ha presentado de 259 a 258 días anteriores, esto es, cuando el período de lluvia está plenamente instalado –INVIERNO- Algo ha sucedido en este tiempo con el ambiente, con el ciclo de producción, resguardo y consumo de maíz, que es indispensable investigar.

Bibliografía / Bibliography

1. Chúa Carlos, Cifuentes Gabriela: *Anomalías del Tubo Neural en Guatemala, Revista del Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala, Enero-junio 2,003, vol XIII Nos. 1 2 pgs 31-34.*
2. *Prevalencia de Anomalías Congénitas en comunidades rurales de Guatemala, año 2,000, tesis de graduación, facultad de ciencias médicas, USAC, 2003*
3. Tot Paau Erwin Armando: *Anomalías del tubo neural en el hospital nacional de Cobán, A.V. Tesis de graduación de médico y cirujano, USAC, Guatemala, 1990.*
4. García Mérida Erick Romeo: *Anomalías del tubo neural en Sacatepéquez. Tesis de Graduación de médico y cirujano. USAC, Guatemala, 1998.*
5. Beckske Tibor; Jallo G: *Neural tube defects: Medicine journal. November 16; 2001, vol 2, Number 11.*
6. Milles JL, Baker L, Goldman S: *Malformations in infancy of diabetic mothers occurs before the seventh gestational weeks. Diabetes 28: 292-3, 1999.*
7. Elwook JM, Little J Elwood JH: *Epidemiology and control of neural tube defects. Oxford, England: Oxford University Press, 1992.*
8. Chúa Carlos: *Anomalías del tubo neural, Ambiente y Etnicidad en Guatemala. Revista del Colegio de Médicos de Guatemala, Vol XIV, época III, Nos 1-4, enero a dic. 2004, pags 5-8.*

- 9.** Encuesta de Salud Materno-infantil, ENSMI 2014-2015, Guatemala, enero 2017. Ministerio de Salud, Pública, Instituto Nacional de Estadística, Secretaría General de Planificación Económica. Capítulo II: pags. 327-338.
- 10.** Center of disease control Atlanta, USA: Folic acid in pregnancy women who had a child with neural tube defect. *MMWR*, 1998
- 11.** Elwood JM, Little J, Elwood JH: *Epidemiology and control of Neural tube defects*. Oxford, England: Oxford University Press. 1992.
- 12.** Cunha AL., Hirata MH, et al: Metabolic effects of C677T and A1298C mutations at the MTHFR gene in Brazilian children with neural tube defects. *Clin Chem acta*. April 318(1-2): 139-143, 2,002.
- 13.** Scudamore KA; Guy RC; Kelleher B; MacDonald SJ: fate of fusarium micotoxins in maize flour and grits during extrusion cooking. *Food Addit Contam, Par a Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008; 25: 1374-84.
- 14.** Marasas WF: Discovery and occurrence of the fumomisin: *Environ Health Perspect* 2001; 109, supp 2: 239-243 Barber RC, Lamer EJ, Shaw GM: The role of folates transport and metabolism in neural tube defects risks. *Mol Genet Metab* 1999. January., 66(1): 1-9
- 15.** Turner PC; Nikiem P; Wild CP: fumomisin contamination of food: *Mutat Res* 1999; 443: 81-93)
- 16.** Meredith F.I., Torres O., Sáenz S., Merrill AH., Riley RT: Fumonisin B1 and hidrolized fumonisinB1 levels in nixtamalized maize and tortillas from two different geographical locations in Guatemala. *J Food Prot*. 62: 1218-1222, 1999.
- 17.** Trucksess MW., Dombrinck-Kurtzman MA., Tournas VH., White KD: Ocurrance of aflatoxins and fumonisins in Incaparina from Guatemala. *Food Addit. Contam*. Jul 19(7) 671-5, 2002.
- 18.** Marasas WF: Discovery and occurrence of the fumomisin: *Environ Health Perspect* 2001; 109, supp 2: 239-243 Barber RC, Lamer EJ, Shaw GM: The role of folates transport and metabolism in neural tube defects risks. *Mol Genet Metab* 1999. January., 66(1): 1-9
- 19.** Turner PC; Nikiem P; Wild CP: fumomisin contamination of food: *Mutat Res* 1999; 443: 81-93)
- 20.** Dombrink-Kurtzman MA, Dvorak TJ: fumomisin content in masa and tortillas from México. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 622-627)
- 21.** Scudamore KA; Guy RC; Kelleher B; MacDonald SJ: fate of fusarium micotoxins in maize flour and grits during extrusion cooking. *Food Addit Contam Par a Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008; 25: 1374-1384
- 22.** Torres-Sánchez L; López Carrillo L: Consumo de fumomisin y daños a la salud humana: *Salud Pública de México*, vol 52 No. 5, sept –oct 2010.
- 23.** WHO: *Evaluation of certain mycotoxins in food. Technical report* 2002: 906: 16-27, 2002.
- 24.** Cabrera Julio (genetista): *Comunicación personal*. Hospital General San Juan de Dios, Guatemala, ciudad.
- 25.** Mannucci Graciela (neurocirujana, experta en anomalías del Tubo Neural: *comunicación personal*. Hospital General San Juan de Dios, Guatemala, ciudad.
- 26.** Matallana Marul D; Marticorena O; Erazo Nancy, et al: *Comportamiento estacional de las anomalías del tubo neural en Guatemala*. Tesis de graduación de médicos y cirujanos, febrero de 2,013. USAC, Guatemala.
- 27.** Moor CA, Li S, Li Z, et al: *Elevated rates of severe neural tube defects in a high prevalence area in northern China*. *American Journal Genet*. 73: 113-8, 1997.
- 28.** Dombrink-Kurtzman MA, Dvorak TJ: *fumomisin content in masa and tortillas from Mexico*. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 622-627)
- 29.** Chúa Carlos, Cifuentes Gabriela: *Anomalías del Tubo Neural en Guatemala*, *Revista del Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala*, Enero-junio 2,003, vol XIII Nos. 1-2 pgs 31-34.
- 30.** Torres-Sánchez L; López Carrillo L: *Consumo de fumomisin y daños a la salud humana: Salud Pública de México*, vol 52 No. 5, sept –oct 2010.