

Fundamentos del ácido fólico en la prevención primaria farmacológica de defectos congénitos

Roberto Lardoeyt Ferrer,¹ Noel Taboada Lugo,² Yuselis Torres Sánchez³ y Carlos Viñas Portilla⁴

La promoción y prevención de los defectos congénitos (DC) tienen un gran impacto sobre el individuo, la pareja que desea tener un hijo sano, sobre la comunidad que debe desarrollar y utilizar medidas que propicien la incorporación de los niños afectados, así como para el Estado, por el alto costo que la asistencia a estos individuos supone.¹ Es precisamente en la APS donde se promueve la salud de la mujer y de su futura descendencia a través de la consulta de riesgo preconcepcional; y una de las acciones promotoras de salud más importantes de la asistencia preconcepcional es la prevención de DC en la descendencia, a través de la suplementación periconcepcional con folatos.^{2,3}

La utilización de este tipo de vitaminas resultó muy polémica, hasta que en el año 1991 fue publicado en la revista *Lancet* un trabajo en el que se demostraba la prevención de la recurrencia de tener descendencia con defectos de cierre del tubo neural (DTN), en el 72 % de los casos. El estudio fue realizado por el *MCR Vitamin Study Research Group*, el cual se inició en el año 1983, con la participación de 33 centros de 7 países y 1 817 mujeres clasificadas como de alto riesgo de tener hijos con DTN, ya que previamente habían tenido uno.²

Las mujeres que formaron parte del estudio, se asignaron de forma aleatoria y a ciegas a 1 de los 4 grupos siguientes: folatos a dosis de 4 mg/día (298 casos), folatos a dosis de 4 mg/día más complejo polivitamínico (295 casos), no se administró nada (300 casos), y complejo polivitamínico solamente (302 casos). Los resultados fueron concluyentes, al nacer 6 fetos con DTN en los grupos tratados con folatos vs 21 fetos con DTN pertenecientes a los grupos no tratados con folatos, constituyendo este último un factor protector en la aparición de estos DC.²

Con el objetivo de incrementar los conocimientos de los profesionales de la salud que laboran en la atención médica a la mujer en edad reproductiva, se realizó una revisión del tema, en la cual se tratan los fundamentos científicos que demuestran la importancia del uso de esta vitamina.

Acerca del Ácido Fólico (AF)

El AF fue descubierto en 1945 por los laboratorios Lederle, y desde entonces existe una gran variedad de derivados de esta vitamina, que se agrupan bajo el nombre común de *folatos*. Su sustancia bioquímicamente activa es el ácido folínico, que puede estar presente en los folatos alimenticios (poliglutamatos).⁴ Entre los alimentos naturalmente ricos en AF se encuentran el jugo de naranja y de

otros cítricos, los vegetales con hojas verdes, los frijoles, la habichuela, el maní, las lentejas y los productos de granos enteros, entre otros.

La desventaja que ofrece el folato natural (presente en los alimentos) es que tienen un índice de absorción bajo. En este sentido se desconoce si el consumo de 0,4 mg de AF presente en esos alimentos, proporciona el mismo nivel de protección contra los DC que 0,4 mg de AF en su forma sintética.⁵ La dosis óptima de AF que reduce el riesgo de aparición de los DTN y otros DC, aún se desconoce. No obstante, la dieta diaria de la mayoría de las mujeres contiene aproximadamente 0,2 mg, mientras que las tabletas de multivit que se ofrecen en las farmacias contienen 0,25 mg, que no resultan suficientes para lograr este propósito.^{1,6} En la figura 1 se muestran las dosis utilizadas en los ensayos clínicos que demuestran su eficacia.⁶

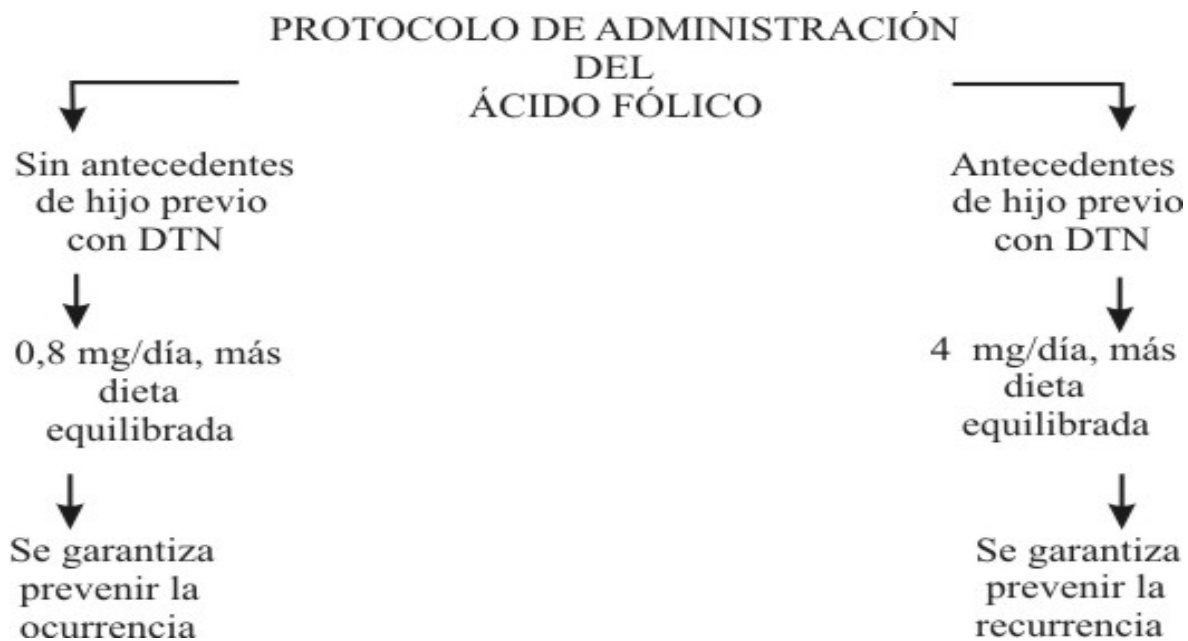


FIG. 1. Protocolo de administración del ácido fólico utilizado en algunas investigaciones.

Las investigaciones han demostrado que la ingestión de una dosis de 4 mg, comenzando al menos un mes antes de la concepción y durante el primer trimestre en mujeres con antecedentes de haber tenido descendencia con DTN, reduce el riesgo de tener otro embarazo afectado en un 70 % aproximadamente.^{5,6} Esta forma de administración del fármaco es importante ya que la mayoría de los DTN aparecen mucho antes de que la mujer se entere que está embarazada.

El AF cumple además otras funciones:

1. En la producción de glóbulos rojos, pues su déficit puede provocar un tipo de anemia megaloblástica.
2. Permite el rápido crecimiento de la placenta y del feto, asociándose su déficit a la placenta previa.
3. Es necesario para producir ácido desoxiribonucleico (ADN) nuevo a medida que se multiplican las células.
4. Estudios recientes sugieren que previene enfermedades cardíacas y accidentes vasculares

encefálicos.

5. Ayuda a prevenir ciertos procesos malignos, especialmente el cáncer de colon.

Se ha demostrado que altas concentraciones de homocisteína en sangre (hiperhomocisteinemia), por una alteración en el metabolismo del AF, está asociado al síndrome de Down (SD) y a otros DC como son los DTN.⁵ En cambio, los elevados niveles de homocisteína se pueden normalizar con la administración de cantidades adecuadas de AF, y se reduce el riesgo; no obstante, no se recomienda la sobredosis de este medicamento, pues suele enmascarar el diagnóstico inmediato de la anemia perniciosa por déficit de vitamina B-12.⁶

Para esclarecer estas afirmaciones, se hace necesario conocer acerca del metabolismo del AF, para la adecuada comprensión de la patobiología cuando está en déficit.

Metabolismo del AF

Como se observa en la figura 2, el metabolismo del AF tiene la finalidad de lograr niveles adecuados de metilación del ADN, necesario para el proceso de morfogénesis.⁷ A través de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), se logra que el metabolito 5,10 metil tetrahidrofolato (5,10 MTHF) se transforme en 5 metil tetrahidrofolato (5 MTHF), y a su vez, este dé lugar al tetrahidrofolato (THF). Esta cascada de reacciones garantiza que se donen grupos metilo, imprescindibles para la metilación de la homocisteína, con la ayuda del cofactor B12, y logra la formación de la metionina y de la S adenosil metionina (SAM), la mayor proteína donante de metilo intracelular.

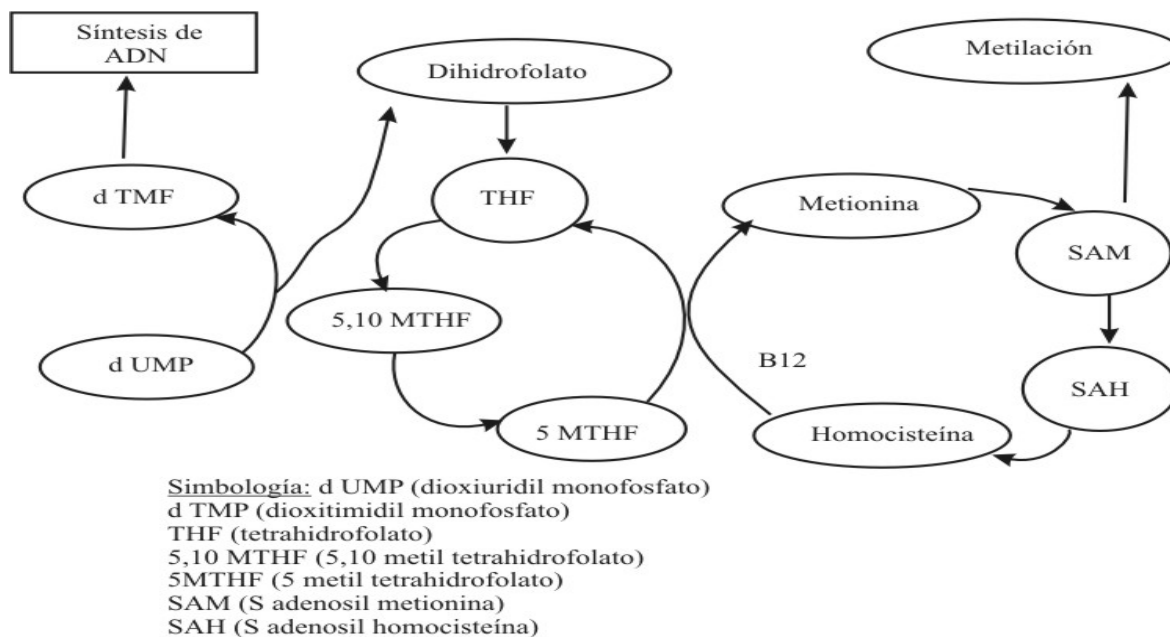


FIG. 2. Metabolismo del ácido fólico.

Por otra parte, en la síntesis de ADN, con la conversión del dioxiuridil monofosfato (d UMF) en dioxitimidil monofosfato (dTMP), se logran niveles elevados de dihidrofolato, que se incorpora al ciclo,

transformándose en tetrahidrofolato.^{7,8}

El déficit de AF, puede deberse a factores genéticos y/o ambientales. Para que existan niveles adecuados de este metabolito debe de ocurrir una fisiológica interacción gen- ambiente. Estos factores pueden resumirse de la manera siguiente:

Factores ambientales:

- Administración de medicamentos que alteran el metabolismo del AF. Por ejemplo, las drogas anticonvulsivantes, inhiben la enzima dihidrofolato reductasa.
- Déficit de AF por una cirugía gástrica, síndrome de mala absorción intestinal, desnutrición, o simplemente por la no ingestión de sus principales fuentes alimenticias.

Factores genéticos:

- Mutaciones en alguna de las enzimas que participan en el metabolismo del AF. Algunas de ellas se enumeran a continuación:
 1. Metil tetrahidrofolato reductasa (MTHFR).
 2. Cistationin β sintetasa.
 3. 5 MTHF homocisteína S metiltransferasa.
 4. Metionina sintetasa reductasa (MSR).

Estos eventos propician que no se remite la homocisteína, y por tanto, exista una hiperhomocisteinemia y una reducción en la síntesis de la metionina. La hiperhomocisteinemia constituye un factor de riesgo importante para el embarazo y la salud fetal, ya que pueden originar DTN, abortos repetitivos, desprendimiento prematuro de la placenta, preeclampsia, entre otras complicaciones.⁸

El AF y el síndrome de Down

El SD constituye una aberración cromosómica que se caracteriza por la presencia de 3 copias de genes localizados en el cromosoma 21 (trisomía 21). En muchos casos este cromosoma extra se debe a un fallo durante la segregación cromosómica normal durante la meiosis (no disyunción meiótica), proceso que ocurre durante la ovogénesis en el 95 % de los casos.⁹

Estudios experimentales y clínicos han demostrado que el fenómeno de la no disyunción está asociado a una inestabilidad cromosómica, y ella está relacionada con una hipometilación del ADN. En un experimento realizado con células de plantas y animales, se logró una hipometilación del ADN tratándolo con 5-azacitidina, y se observó inestabilidad cromosómica y aneuploidías.¹⁰

Teniendo en cuenta las evidencias anteriores, para muchos científicos le surgió la hipótesis que un

metabolismo anormal del AF podría elevar el riesgo de trisomía 21, pues este compuesto es necesario para la metilación del ADN, que se requiere para una adecuada segregación cromosómica.

Uno de los factores genéticos que podrían estar relacionados con este riesgo incrementado es el polimorfismo del gen que codifica para la enzima MTHFR, en la cual existe una sustitución de citosina por timina en el nucleótido 677 (677 C-T), trayendo consigo la sustitución de alanina por valina en la proteína. Como consecuencia existen 3 posibles genotipos: 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.⁷ Los genotipos C/T y T/T pueden predisponer una metilación aberrante 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 a 3,2.^{11,12}

Una de cada 7 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 sintético y natural para lograr una adecuada proporción de S adenosil metionina/S adenosil homocisteína (SAM/SAH).⁷

James y otros hallaron un incremento de las concentraciones de la homocisteína en plasma, disminución de los niveles de metionina como indicadores del funcionamiento del metabolismo del folato, así como una elevada frecuencia de los genotipos C/T y T/T para el gen que codifica la enzima MTHFR en madres de niños con SD comparados con madres controles, que no presentaron hijos con SD, por lo que se llegó a la conclusión que de madres con el polimorfismo tuvieron un riesgo genético 2,6 veces mayor de tener un niño con SD, comparadas con aquellas que no presentaron el polimorfismo.^{7,12}

La detección de niveles elevados de homocisteína en sangre en madres con genotipo para la enzima MTHFR C/C, sugieren de la participación de otros polimorfismos en otros genes como factores de riesgo:

- Gen que codifica la enzima metionina sintetasa reductasa (MSR): sustitución de la adenina por guanina en la posición 66 (66A-G).
- Gen que codifica para la enzima MTHFR: sustitución de adenina por citosina en la posición 1298 (1298 A-C).
- Gen que codifica para la enzima MSR: sustitución de adenina por citosina en la posición 2756 (2756 A-C).

De forma general, se ha encontrado una elevada frecuencia de estos polimorfismos en madres con hijos con SD, y trisomía 18. Curiosamente no se ha asociado a otras trisomías, tanto de cromosomas sexuales como autonómicos, por lo que no constituye un factor de riesgo para la no disyunción en tales cromosomas.¹³ El riesgo de tener descendencia con SD se eleva aún más si persiste más de un polimorfismo en un mismo individuo. Este hallazgo fue valorado por el Departamento de Bioquímica de Irlanda, al determinar las variantes C/T o T/T del gen MTHFR y el G/G del gen MSR.¹⁴⁻¹⁶

Ácido fólico y DTN

Cada año nacen aproximadamente 400 000 recién nacidos con DTN en todo el mundo. Se estima que los gastos médicos y quirúrgicos anuales que ocasiona este tipo de defecto en los Estados Unidos supera los 200 millones de dólares.⁴ Dada la frecuencia de estos tipos de DC, así como el impacto médico que representa para la familia y el individuo que la padece, es importante su enfoque preventivo, y en este sentido, juega un papel importante la prevención farmacológica con el AF.

Existen evidencias que el cierre del tubo neural se inicia y fusiona de manera intermitente en 4 localizaciones, a través de mecanismos genéticos sitio específicos, en la cual desempeñan un rol protagónico genes que muchos de ellos forman parte de las vía metabólica de los folatos.¹⁶⁻¹⁸

La interacción fisiológica de factores genéticos y ambientales resulta imprescindible para un adecuado cierre del tubo neural, siendo su etiología multifactorial. A pesar de ello, se ha determinado la existencia de auto anticuerpos que reaccionan con los receptores celulares del AF, los cuales los bloquean, generando embarazos complicados con DTN.¹⁹

Los mismos polimorfismos en los genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo del AF, como son la MTHFR y la MSR, se han encontrado en madres cuyos hijos han tenido algún tipo de DTN, constituyendo la disminución de las concentraciones de metionina un factor de riesgo importante para estos tipos de DC, pues estos genes que regulan el cierre del tubo neural deben estar lo suficientemente metilados para su funcionamiento.^{20,21} En la tabla se muestran algunos estudios experimentales en los que se ha evidenciado la reducción del riesgo de estos tipos de malformaciones congénitas con las suplementación periconcepcional de AF.⁷

TABLA. Relación de algunos estudios realizados sobre ácido fólico y defectos del cierre del tubo neural

Autor	Año	País	Folatos	Reducción del riesgo %
Martínez Frías	1992	España	Sí	69
Vajel	1990	Cuba	5 mg/día	100
Milunsky	1989	USA	0,1 - 1 mg/día	72
Laurence	1981	Gales	4 mg/día	60
Smthells	1983	Reino Unido	0,36 mg/sdía	86

Otras anomalías asociadas con el déficit de ácido fólico e hiperhomocisteinemia son las hendiduras orofaciales no sindrómicas y los defectos cardíacos troncoconales.

En los defectos cardíacos troncoconales, algunos investigadores focalizan sobre un gen involucrado en el transporte de folatos (RFC-1), cuyas variantes polimorfitas G 80/G 80 y G 80/A80 están estadísticamente asociados a estos defectos.²²

Luego de los elementos expuestos en esta revisión sugerimos como recomendaciones finales lograr que las mujeres en edad reproductiva planifiquen su embarazo, pues así se garantiza la suplementación

preconcepcional de los folatos. Suministrar 5 mg de AF, 6 meses antes de la concepción hasta las 12 semanas de embarazo, y a partir de este momento reducir a 1 mg hasta el final del embarazo, si se tratase de una mujer con riesgo genético incrementado. Igualmente se debe suministrar 1 mg de AF, 6 meses antes de la concepción hasta el final del embarazo, en el caso de una mujer que no presente riesgo incrementado de DC como los DTN. Se deben encaminar también los esfuerzos de los Médicos de Familia a lograr una adecuada incorporación en la dieta de alimentos ricos en AF.

Referencias bibliográficas

1. González FE, Laborda GR, Sacristán JL, Laserrada SM. La consulta periconcepcional: un medio de prevención primaria de los defectos congénitos. *Prog Diagnós Prenat* 1998;10(4):189-97.
2. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results on the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991;338:131-7.
3. Czeizel AE, Dudas J. Prevention of the first occurrence on neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.
4. Gallo M, Vicente S, Benegas MM, González AJ. Prevención de los defectos del tubo neural. *Prog Diagnós Prenat* 1998;10(4):205-13.
5. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes: Folate, other B vitamins, and choline*. Washinton, DC: Natural Academy Press; 1998.
6. Geisel J. Folic acid and neural tube defects in pregnancy: a review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2003;17(4):268-79.
7. James SJ, Pogribna M, Pogribny PJ, Melnik S, Hine JR, Gibson BJ. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999;70:495-501.
8. Froost P, Blom HJ, Milos R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.
9. Hernández D, Fisher EMC. Down syndrome genetics: unraveling a multifactorial disorder. *Hum Mol Genet* 1996;5:1411-6.
10. Leyton C, Mergudich D, Torre C de la, Sans J. Impaired chromosome segregation in plant anaphase after moderate hypomethylation of DNA. *Cell Prolif* 1995;28:481-96.
11. Metabolismo anormal del ácido fólico eleva el riesgo de trisomía 21. *Am J Clin Nutr* 1999;70:495. URL disponible en: <http://dxprenatal.sld.cu> [Revisado Enero, 2004].
12. Cavalli P, Bosi A, Bassi D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361(9366):1331-5.
13. Hassold TJ, Burrage LC, Chan ER, Judis LM, Schwartz S, James SJ, et al. Maternal folate polymorphisms and the etiology of human nondisjunction. *Am J Hum Genet* 2001;(2):434-9.
14. O'Leavy VB, Parle-Mc Dermott A, Molloy AM, Kince PN, Johnson Z, Conley M, et al. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? *Am J Med Genet* 2002;107(2):151-5.
15. Colins JS, Olson RL, Du Pont BR, Wolff DJ, Rest RG, Stevenson RE. Prevalence of aneuploidies in South Carolina in the 1990s. *Genet Med* 2002;4(3):131-5.
16. Bosco P, Gueant-Rodriguez RM, Anello G, Barone C, Namour F, Caraci F, et al. Methionina synthase (MTR 2756 (A-G) polimorphism double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/

- methionina synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three risk factors for having a child with Down syndrome. *Am J Med Genet* 2003;121A(3):219-24.
17. Finnell RH, Gould A, Spiegelstein O. Pathobiology and genetic of neural tube defects. *Epilepsia* 2003;44:14-23.
 18. Locksmith GJ, Duff P. Preventing neural tube defects. The importance of periconceptional folic acid supplements. *Obstet Gynecol* 1998;91(6):1027-34.
 19. Rothenberg SP, da Costa MP, Sequeira JM, Cracco J, Roberts JL, Weedon J. et al. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by neural tube defects in pregnancy: a review. *N Engl J Med* 2004;350(2):101-3.
 20. Barkai G, Arbuzova S, Berkenstadt M, Heifetz S, Cuckle H. Frequency of Down's syndrome and neural-tube defects in the same family. *Lancet* 2003;361(9366):1331-5.
 21. McLone DG. The etiology of neural tube defects: the rol of folic acid. *Childs Nerv Syst* 2003;19(7-8):537-9.
 22. Van Rooij JA, Swinkels DW, Blom HJ, Merkus HM, Streegers-Theunissen RP. Vitamin and homocysteine status of mothers and infants and the risk of nonsyndromic orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):1155-60.

Recibido: 5 de agosto de 2004. Aprobado: 26 de diciembre de 2004.

Dr. *Roberto Lardoeyt Ferrer*. Calle 91 No. 28207 entre 282 y 284, El Cano, municipio La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba. E mail: ladgen@infomed.sld.cu

¹ **Especialista de I Grado en Genética Clínica del Centro Nacional de Genética Médica.**

² **Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Genética Clínica del Departamento Provincial de Genética de Villa Clara.**

³ **Licenciada en Enfermería. Jefa del Departamento de Enfermería del Policlínico Docente "Antonio Pulido Humarán".**

⁴ **Licenciada en Biología. MsC. en Genética Médica del Centro Nacional de Genética Médica.**