

Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo?

Folic acid and pregnancy, benefit or risk?

MSc. Felipe Hernández Ugalde^{1*}
MSc. Grecia Martínez Leyva¹
MSc. Yasmín Rodríguez Acosta¹
MSc. Damarys Hernández Suárez¹
MSc. Aralys Pérez García¹
Dr. C. Santiago Almeida Campos¹

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: felipehu@infomed.sld.cu

RESUMEN

El consumo de ácido fólico se ha relacionado con la disminución en la incidencia de malformaciones congénitas y deficiencias obstétricas, pero existen criterios de que no siempre su uso tiene los efectos favorables esperados para la madre y su descendencia. Con el objetivo de estructurar los presupuestos teóricos que sustentan el beneficio y el riesgo del consumo de ácido fólico para el embarazo, se realizó una búsqueda sobre el tema consultándose 37 referencias bibliográficas actualizadas. El ácido fólico ostenta dos grandes funciones en el organismo: la síntesis y reparación de los ácidos nucleicos, así como la síntesis del aminoácido metionina a partir de la homocisteína, esta última, al acumularse en el organismo se asocia a defectos congénitos y enfermedades crónicas del adulto. A partir de estos aspectos se corrobora que su consumo antes y durante el embarazo es beneficioso pues previene defectos del tubo neural, algunas cardiopatías congénitas, hendiduras bucofaciales, síndrome de Down, desórdenes del espectro autista, infecciones obstétricas, preeclampsia, hemorragia uterina, desprendimiento abrupto de la placenta, retardo del crecimiento intrauterino y prematuridad. El consumo excesivo de más de 5 mg/día se ha asociado a anemia por deficiencia de vitamina B12, déficit de zinc, crecimiento intrauterino retardado y prematuridad; en

modelos animales acelera la transformación maligna de tumores existentes. Se concluye que el ácido fólico contribuye a preservar una embriogénesis y placentación normal y no se han demostrado efectos adversos por su uso, pero debe ser consumido en la dosis adecuada y por prescripción médica.

Palabras clave: folatos; ácido fólico; beneficio; riesgo; salud; embarazo.

ABSTRACT

Acid folic intake has been related to the decrease in the incidence of congenital malformations and obstetric deficiencies but there are criteria about folic acid not always achieving the expected favorable results for mothers and their descendants. A search on the theme was carried out with the objective of structuring the theoretical assumptions upholding the benefit and risk of folic acid intake for pregnancy. 37 updated bibliographic references were consulted. The folic acid has two main functions in the organism: nucleic acids' synthesis and repair, and also the synthesis of the methionine amino acid from homocystein; when the last one accumulates in the organism, it is associated to congenital defects and adults' chronic diseases. Beginning from these aspects, it is stated that the intake before and after pregnancy is beneficial because it prevents defects of the neural tube, some congenital deficiencies, oral facial clefts, Down syndrome, autism spectrum disorders, obstetric infections, preeclampsia, uterine hemorrhage, sudden placental abruption, intrauterine grow retardation and prematurity. The excessive intake of more than 5 mg/d has been associate to anemia due vitamin B12 deficiency, zinc deficiency, intrauterine retarded grow and prematurity; in animal models it speeds up the malignant transformation of existent tumors. The authors arrived to the conclusion that folic acid contributes to preserving a normal embryogenesis and placentation, and that no adverse effects have been demonstrated, nevertheless it should be taken in adequate doses and for medical prescription.

Key words: folates; folic acid, benefit; risk; health; pregnancy.

Recibido: 18/12/2018.

Aceptado: 05/02/2019.

INTRODUCCIÓN

La consulta preconcepcional constituye una herramienta efectiva de prevención de enfermedades neonatales y maternas, incluyéndose entre sus objetivos primordiales el control de la diabetes, la intervención sobre el consumo de alcohol y tabaco, así como la suplementación periconcepcional de ácido fólico (AF).⁽¹⁾

El período gestacional es clave para un desarrollo ontogénico adecuado y para una vida saludable. Diferentes factores genéticos, ambientales y endocrinos pueden

influir de manera positiva o negativa durante este período. El estado nutricional de la madre es sin duda uno de los principales factores ambientales que influyen en el embarazo; esto comprende la selección de los alimentos, los nutrientes contenidos en ellos, su metabolismo y el transporte de ellos hacia el vástago a través de la placenta.^(1,2)

La deficiencia nutricional de vitaminas del complejo B, entre las que se cuentan folatos y B12, ha sido relacionada con algunas alteraciones durante el embarazo, como bajo peso al nacer, parto pretérmino y malformaciones congénitas, entre las que se destacan los defectos del tubo neural (DTN), determinadas cardiopatías congénitas (CC) y fisurado labial y palatino (FLP). (3,4) Esto es consecuencia de que los folatos desempeñan un papel crucial en la síntesis de ácidos nucleicos, la división celular, la regulación de la expresión de los genes y la síntesis de neurotransmisores.^(5,6)

Aun cuando existen probadas evidencias del efecto beneficioso del consumo periconcepcional del AF para el embarazo, las estrategias implementadas son aún insuficientes, lo cual se manifiesta en que la incidencia de defectos congénitos asociados a su deficiencia a nivel mundial se mantiene en sus cifras y continúan aportando a la tasa de mortalidad, causando frecuentes discapacidades,⁽¹⁾ asociándose esto a situaciones reales tales como:^(1,7,8)

- La mayoría de los embarazos no son planificados.
- Existe bajo nivel educativo y desinformación en relación con estos conocimientos.
- Deficiente control preconcepcional y captaciones tardías de embarazos, pues los defectos ocurren precozmente, aún antes de que muchas mujeres tengan conciencia de su embarazo, pues la morfogénesis de la gran mayoría de los sistemas orgánicos acontece justamente en el transcurso de los dos primeros meses de la gestación.
- Ineficaces estrategias de promoción y educación para la salud.
- Incumplimiento por los profesionales de la salud y población con las recomendaciones del consumo de folatos.

Actualmente, a pesar de los irrefutables efectos beneficiosos reconocidos del AF para la salud y sobre todo su consumo antes y durante el embarazo, existen criterios en la literatura actualizada de que no siempre su uso tiene los efectos favorables esperados para la madre y su descendencia.^(2,9,10)

Conociendo la situación problemática precedente, los autores formulan el siguiente problema científico:

¿Cuáles son los beneficios y cuáles los riesgos de la suplementación de ácido fólico para el embarazo?

Para su solución, los autores consideran necesario la realización de este trabajo referativo con el objetivo de: estructurar los presupuestos teóricos que sustentan el beneficio y el riesgo del consumo de ácido fólico para el embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

La actualización bibliográfica se realizó mediante una búsqueda en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed en las bases de datos Medline Complete, Pubmed central, Clinical Key, Scielo regional y Scielo Cuba. Se utilizaron los descriptores: folatos, ácido fólico, beneficio, riesgo, salud y embarazo.

La búsqueda se realizó entre los meses de julio a noviembre de 2018 y quedó limitada para los últimos 7 años.

Se seleccionaron los estudios originales y revisiones bibliográficas sobre folatos, ácido fólico y su beneficio-riesgo sobre la salud de la madre y su descendencia. Fueron revisados un total de 105 trabajos de los cuales se escogieron 37 por su calidad y ajuste al objetivo de la investigación.

La información fue procesada utilizando el paquete de programas Microsoft Office 2007.

DISCUSIÓN

Folato, ácido fólico y ácido folínico

El folato natural (en forma de poliglutamato) fue descubierto por Lucy Wills en el año 1931 y 14 años después su forma sintética (el AF) fue producido por los laboratorios Lederle, 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. (4) Es una vitamina del complejo B (B9), por tanto, hidrosoluble, que no se almacena y se requiere su ingestión diaria.^(9,11)

Biodisponibilidad, absorción y metabolismo

Entre los alimentos naturalmente ricos en este micronutriente se encuentran el jugo de naranja y de otros cítricos, los vegetales de hojas verdes como espinacas y espárrago, los frijoles, la habichuela, el maní, las lentejas, soya, habas, hortalizas de raíz, hígado, salmón, aguacate, yemas de huevo, cereales y leche. La desventaja que ofrece el folato natural, presente en los alimentos, es que tienen un índice de absorción bajo.^(4,11)

La forma reducida en que se encuentran los folatos en los alimentos hace que sean muy inestables y se degraden fácilmente por lo que el organismo sólo absorbe 50% de los folatos si se consumen a partir de los alimentos. El AF, en cambio, es más oxidada y estable, su biodisponibilidad se aproxima a 100%, viéndose reducida a 85% si se consume junto con alimentos, por lo que se utiliza para la suplementación-fortificación y el mantenimiento de un nivel óptimo de folatos. El equivalente dietético de folato es cada 1 microgramo de AF, 1,7 microgramos de folato natural.⁽¹¹⁾

Una vez ingeridos, los folatos son incapaces de atravesar las membranas si antes no se hidrolizan a monoglutamatos, en una reacción dependiente de zinc y

catalizada, en la membrana del enterocito, por la enzima glutamyl-carboxypeptidasa y su absorción tiene lugar en el intestino delgado proximal mediante transportadores activos dependientes del pH.^(4,11,12)

La forma predominante de folato en sangre es el 5-metil-tetrahidrofolato, que puede circular libre o unido a proteínas de transporte. La forma activa de los folatos es el tetrahidrofolato (THF), en el que se transforman dentro de las células en una reacción catalizada por la enzima dihidrofolato reductasa. El hígado representa el principal sitio de su almacenaje.⁽¹¹⁾

En cuanto a la excreción de folato, se da a través de la orina y de la bilis, pero una gran cantidad es reabsorbida vía recirculación enterohepática. Así, bajo condiciones normales, el folato tiene una baja tasa de recambio, con una vida media de más de 100 días.^(11,12)

Funciones del ácido fólico en el organismo

De acuerdo con las diferentes fuentes bibliográficas consultadas,^(12,14) criterio compartido por los autores de este trabajo, los folatos tienen dos efectos fisiológicos principales:

1. Son cofactor de las enzimas que sintetizan ácidos nucleicos (ADN y ARN), los que al combinarse con proteínas simples forman las nucleoproteínas componentes esenciales del ADN y ARN, código genético que gobierna el metabolismo de las células, por lo tanto, es vital para el crecimiento por proliferación celular.

En la célula, la función de los folatos reside principalmente en su capacidad para donar y captar fragmentos simples de carbono (unidades monocarbono) tales como grupos metil y formil en reacciones que forman parte del metabolismo de nucleótidos y aminoácidos.

Los folatos participan en el metabolismo de ciertos aminoácidos, en la síntesis de S-adenosilmetionina y en la síntesis de purinas y pirimidinas. En cuanto a los aminoácidos, participan en el catabolismo de la histidina y la glicina, en la interconversión glicina-serina y en la síntesis de metionina. También participan en la síntesis de proteínas al actuar en la reacción de formilación de la metionina. La S-adenosilmetionina es la molécula donante de grupos metilo. Las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (timina, citosina, uracilo) se unen a moléculas de azúcares (ribosa y desoxiribosa) y ácido fosfórico para formar los nucleótidos; estos forman parte del ADN y ARN y de derivados de gran importancia metabólica (AMPcíclico, ATP, GTP, entre otros).

Las funciones que en el organismo humano ejercen los folatos, tradicionalmente asociados a la anemia macrocítica y referentes a la formación de eritrocitos y leucocitos en la médula ósea, así como a la prevención de DTN en el período embrionario de la gestación, han sido bien estudiadas.

Sin embargo, en la actualidad se sabe que deficiencias marginales o alteraciones del metabolismo de los folatos se asocian a otras patologías frecuentes identificando funciones relacionadas con la salud cardiovascular y el desarrollo de enfermedad tumoral del ser humano.

2. Ejercen transferencia de grupos metilo en el ciclo de metilación de los aminoácidos, como coenzimas en la transformación de homocisteína en metionina.

En caso de un deficiente consumo de alimentos fuente de folatos, ocurre un aumento en los niveles de homocisteína en suero, ya que no es posible la remetilación necesaria para la conversión a metionina, con la consecuente deficiencia en la síntesis y reparación del ADN.

Ácido fólico en el embarazo

En fecha tan temprana como 1944, Callender observó una aparente relación entre la deficiencia de AF y una incidencia incrementada de prematuridad. Con posterioridad, en la década de los años 60, otros investigadores confirmaron como hipótesis que un estado de desnutrición de aporte inadecuado de AF podría originar un DTN.⁽⁶⁾

Durante las primeras etapas de desarrollo fetal, la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas es muy elevada, y por consiguiente las necesidades de folatos de la madre aumentan rápidamente en ese período. En el embarazo este incremento en la división celular está asociado con el rápido crecimiento del feto y la placenta y con el aumento del número de células en la madre y la talla de sus órganos reproductivos. Debido a este aumento de las demandas, las mujeres embarazadas presentan más posibilidad de desarrollar deficiencia de esta vitamina que mujeres no embarazadas, de ahí la importancia de una correcta ingestión o suplemento para mantener un estatus adecuado de este micronutriente.⁽¹²⁾

La disponibilidad de vitaminas y minerales durante la gestación puede influir sin dudas en la morfogénesis del producto de la concepción y modular su fenotipo, sin afectar su secuencia normal de nucleótidos, mediante diferentes mecanismos epigenéticos. Esto puede resultar en alteraciones en la metilación del ADN y la modificación de las histonas y provocar desregulación en la expresión de los genes que programan el desarrollo corporal. Está claramente demostrado que el AF desempeña un rol crucial en la regulación epigenética del programa de desarrollo embrionario, y su deficiencia implica, además de las consecuencias hematológicas conocidas, la aparición de diferentes defectos congénitos, defectos placentarios y prematuridad.⁽⁶⁾

El AF es esencial para la síntesis de novo de precursores de nucleótidos, y además tiene la finalidad de lograr niveles adecuados de metilación del ADN, necesario para el proceso de morfogénesis. La cascada de reacciones que ocurren en la vía metabólica del AF garantiza que se donen grupos metilo, imprescindibles para la metilación de la homocisteína, y logra la formación de la metionina y de la adenosilmetionina, el mayor donante intracelular de grupos metilo.⁽⁴⁾ Los cambios dinámicos de la regulación epigenética particularmente durante la gametogénesis y la embriogénesis temprana, causan en el epigenoma una labilidad natural que le lleva a responder y adaptarse a factores ambientales de estrés, incluidas las modificaciones nutricionales de suplementación o carencias de micronutrientes como el AF y vitamina B12, lo cual se ha demostrado en modelos experimentales.^(4,6)

Las exposiciones ambientales pueden influir en el desarrollo cerebral durante diferentes etapas, incluyendo la formación y el cierre del tubo neural, la diferenciación y la migración celular, la formación de estructuras tales como columnas corticales, la sinaptogénesis y la mielinización.^(15,16)

La nutrición es posiblemente el factor ambiental que puede determinar el más amplio rango de efectos sobre el desarrollo cerebral. La nutrición puede influir sobre las macro y micro-estructuras cerebrales y la función de neurotransmisores, y todo esto en su conjunto va a tener un impacto sobre el desarrollo cognitivo.⁽¹⁶⁾ El

AF se ha posicionado como un nutriente esencial en la dieta de las mujeres embarazadas, pues se ha demostrado la prevención de los DTN, cuando se administra antes y durante el primer trimestre del embarazo.^(15,16)

En una investigación realizada, 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 defectos congénitos, sino también con complicaciones obstétricas.⁽¹⁴⁾

Los hallazgos de hipometilación global del ADN sugieren que las alteraciones epigenéticas pueden provocar la disrupción del proceso de cierre del tubo neural. Sin embargo, recientes estudios no encontraron una correlación lineal entre la concentración eritrocitaria de AF y los niveles de metilación del ADN, por lo que los investigadores concluyen que se requieren nuevas investigaciones para una mejor comprensión de la interacción existente entre los niveles de AF, la metilación del ADN y la aparición de DTN.^(6,13,14)

De cualquier manera, el riesgo de DTN en la descendencia disminuye de una forma casi lineal conforme se aumenta la ingesta de folato por la madre durante la fase periconcepcional (de 100 a 400 mcg/día), tanto de folatos alimentarios como suplementos.^(17,18)

Las mujeres que tienen dificultades en metabolizar el AF presentan mayor riesgo de tener hijos con síndrome Down. Estudios recientes han reportado una mutación de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa, relacionada con la reducción de su actividad, conllevando a un metabolismo anormal del AF y un riesgo de 2.6 a 3,2 veces mayor de tener descendencia afectada con este síndrome,^(4,7) dado que este micronutriente participa, tanto en la síntesis como en la metilación del ADN, a través de la vía metabólica de la homocisteína.^(6,19)

Se ha reportado relación entre el consumo de AF y la disminución de la frecuencia de defectos cardíacos a nivel troncoconal, fisuras labiopalatinas, defectos del tracto urinario, de cierre de pared anterior y de los miembros.^(20,21) Así también se conoce su utilidad para la prevención de patologías frecuentes del embarazo como las infecciones, preeclampsia, hemorragia uterina, desprendimiento abrupto de la placenta, retardo del crecimiento intrauterino y prematuridad.^(7,20)

Varios estudios sobre afectaciones neurológicas y enfermedades neurodegenerativas ponen de manifiesto el efecto neurotóxico de la hiperhomocisteinemia. Los daños en el material genético y la inestabilidad cromosómica son los mecanismos implicados en la disminución de la síntesis de neurotransmisores y nucleótidos, mientras que la excitotoxicidad y apoptosis inducida por la homocisteína conduce necesariamente a la reducción de la proliferación celular en zonas cerebrales críticas durante el desarrollo embrionario.⁽⁹⁾ Los niveles elevados de homocisteína, derivados de déficit de folatos, y el estrés oxidativo causado por la hiperhomocisteinemia se asocian generalmente con trastornos neuropsiquiátricos como los desórdenes del espectro autista, que constituyen uno de los trastornos neurológicos más estudiados en relación al déficit de AF periconcepcional.⁽²²⁾

En numerosas ocasiones, en el marco de estudios de intervención para detectar la relación entre folatos y desórdenes del espectro autista, el análisis bioquímico ha evidenciado niveles altos de homocisteína y marcadores de estrés oxidativo, de lo que deriva una baja capacidad de metilación en niños autistas, con relación al

grupo control. Estos resultados sugieren que el ciclo folatometionina desempeña un papel primordial en la etiología de esta alteración del neurodesarrollo.^(22,23)

Estos estudios apoyan la idea de que la ingesta de ácido fólico durante el período periconcepcional favorecen el neurodesarrollo de forma general⁽²³⁾ y podría constituir un factor protector para el desarrollo de los desórdenes del espectro autista,⁽⁸⁾ especialmente en pacientes con alteraciones en el metabolismo o utilización de los metabolitos del AF.^(23,24)

Sin embargo, algunos expertos sostienen que existe aún escasa evidencia científica acerca de que la suplementación con AF puede tener efectos beneficiosos sobre el desarrollo cognitivo y efectos preventivos sobre alteraciones del neurodesarrollo, así como sobre el retraso del lenguaje, alteraciones en el marco del espectro autístico y esquizofrenia,⁽²⁵⁻²⁷⁾ criterio que comparten los autores del presente trabajo.

Estrategias para el consumo de ácido fólico

Cada país toma sus propias decisiones con base en el cálculo del requerimiento mínimo de AF puro y aumenta la cantidad para cubrir la biodisponibilidad incompleta y necesidad de reserva adecuada, la variación individual fisiológica (edad, sexo, gestación, lactancia); también deben considerar la cultura gastronómica, situación económica, legislación en salud y la fortificación de los alimentos por parte de las autoridades sanitarias, así como determinadas situaciones en las cuales puede ocurrir una depleción de folatos con aumento de los requerimientos.⁽⁹⁾

Las estrategias aceptadas mundialmente para aumentar el consumo de AF son:

1. Promover el consumo de alimentos ricos en AF: La modificación de los hábitos alimenticios de una población es una tarea difícil. Una gran parte de las mujeres en edad fértil desconocen los efectos beneficiosos de una dieta rica en folatos y es poco probable que todas estas mujeres cuenten con la educación y el interés necesarios para asegurar el cumplimiento de estas recomendaciones.

Para aumentar la ingestión de AF en el régimen alimentario de las mujeres en edad fértil o embarazada se plantean varios puntos.^(1,3)

- La biodisponibilidad de los folatos es baja y se requieren cantidades muy grandes de alimentos ricos en ellos para aumentar sus niveles hasta el equivalente de 0,4 mg diarios.
- El grupo destinatario debe ser el de las mujeres en el momento anterior al embarazo, para que tengan una concentración suficiente de esta sustancia antes y después de la concepción. Sería difícil dirigirse solamente a las mujeres que piensan quedar gestantes, porque muchos embarazos no son planificados.

2. Promover la suplementación en forma medicamentosa con AF:

En las pautas internacionales propuestas por la Organización Mundial de la Salud, asumida también en Cuba, se recomienda el uso de suplemento de AF en dosis de

400 mcg/ día desde antes del embarazo hasta las 12 semanas y 4 mg/día en aquellas mujeres con antecedentes de DTN en gestaciones anteriores, aunque la dosis óptima de ácido fólico que reduce el riesgo de aparición DTN y otros defectos congénitos aún se desconoce.^(4,8)

La recomendación para el uso periconcepcional de AF está dirigida a todas las mujeres en edad fértil debido a que la gran mayoría de las gestaciones no son planificadas y estos defectos ocurren precozmente durante el desarrollo embrionario, antes de que muchas mujeres tengan conciencia de su estado.⁽²⁸⁾ El traslado de esta recomendación a la práctica es un importante desafío de salud pública debido a que la adhesividad a estas indicaciones ha sido muy pobre. El principal inconveniente para la suplementación farmacológica es, por tanto, la insuficiente educación preconcepcional de la población, lo que se ha corroborado en diferentes investigaciones realizadas en la provincia Matanzas,⁽²⁹⁻³¹⁾ y que coinciden con los criterios de autores internacionales como Rodríguez Vázquez L⁽¹⁾ y Tarigo J.⁽¹⁷⁾

3. Fortificación de alimentos de consumo masivo:

- Producción y venta de productos enriquecidos con folatos. Se acepta en muchos países pero por su alto precio no asegura una prevención para todas las mujeres.
- Adición de AF a componentes alimentarios básicos como la harina. Los beneficios y riesgos de añadir folatos para todos los grupos de edad y sexo implica establecer un nivel de consumo de AF que no perjudique la salud de otros grupos. El principal argumento para no administrar suplementos de folatos con el alimento es que expone a toda la población a una intervención que sólo se dirige a las mujeres en edades fértiles o embarazadas. Por otra parte, con la fortificación de estos alimentos no se ha demostrado que se alcancen los niveles de folatos recomendados.^(9,12)

Los autores consideran que esta es la medida más segura y eficaz para alcanzar un aporte adecuado de folatos, porque una combinación de estrategias pudiera superar las recomendaciones internacionales. Es fundamental llevar a cabo una intensa campaña educativa y publicitaria desde la Atención Primaria de Salud (APS) y que se conozcan las recomendaciones generales de la suplementación con folatos para la prevención de defectos congénitos y patologías frecuentes del embarazo. El médico de APS al encontrarse en el primer escalón de atención a la población, representa un papel primordial como educador sanitario en pos de garantizar una adecuada profilaxis.

Riesgos del consumo de ácido fólico

El AF no produce toxicidad incluso cuando se ingiere en cantidades que supongan cien veces los requerimientos mínimos. Por su carácter hidrosoluble, el exceso tiende a eliminarse por la orina y no acumularse en tejidos, pero pueden darse reacciones adversas en ciertos individuos, como diarrea, náuseas, dolor abdominal, insomnio, deficiencia de zinc, comportamiento psicótico, convulsiones, sabor amargo en la boca, hiperactividad, irritabilidad o excitabilidad.^(9,32,33)

Por otro lado, de acuerdo los autores de la presente investigación con los criterios de Carrillo Gómez CS,⁽⁹⁾ y Boyles AL,⁽³⁴⁾ la ingesta de más de 5 mg/día podría enmascarar anemia por deficiencia de vitamina B12 que se manifiesta, en primer lugar, por signos hematológicos similares al inducido por deficiencia de folatos, y en su progreso da lugar a lesiones neurológicas de carácter irreversible. El AF en suplemento puede corregir los signos hematológicos, pero no previene las lesiones neurológicas, lo que dificulta el diagnóstico de la deficiencia de vitamina B12.

Selhub J,⁽³³⁾ refiere que la evidencia de estudios en animales sugiere que la alta ingesta de AF puede tener un efecto modulador dual sobre el riesgo de cáncer: la inhibición de la formación de lesiones neoplásicas en tejidos normales y la aceleración de la transformación maligna de los tumores existentes, como el de colon y próstata. También se detectó que el riesgo de retinoblastoma unilateral en la descendencia es cuatro veces mayor en las mujeres que son homocigotas para la delección de 19 pb en el gen DHFR y que tomaron suplemento de AF durante el embarazo.

De acuerdo a la hipótesis de Barker, efectos ambientales adversos durante la concepción, desarrollo fetal y en la vida temprana condicionan la aparición de enfermedades metabólicas en la edad adulta;⁽²⁾ sin embargo, los mecanismos por los cuales un evento durante la gestación afecta el fenotipo a determinada edad no han sido totalmente dilucidados. Hay recientes evidencias que indican que bajo situaciones ambientales adversas los mecanismos epigenéticos podrían verse alterados, y alteraciones en la disponibilidad en los donantes de grupos metilo como los folatos y vitamina B12 afectarían la expresión de ciertos genes importantes para el desarrollo fetal y la salud del individuo a largo plazo. Las reacciones de metilación ocurren en secuencias CpG localizadas en zonas de regulación de la expresión de genes de tal forma que una hipermetilación disminuye la expresión del gen y una hipometilación la activa.^(35,36) En mujeres embarazadas suplementadas con 400 µg/d de AF, se observó que se puede afectar la metilación en una región reguladora del gen del factor de crecimiento insulínico 2 (IGF2) influyendo el crecimiento intrauterino y en consecuencia, el peso al nacer.⁽⁹⁾

En estudios en animales se observó que altos niveles de AF durante la gestación afectan el fenotipo metabólico de la descendencia en edad adulta, relacionándose con un aumento en la ganancia de peso, intolerancia a la glucosa, aumento de niveles plasmáticos de insulina, disminución de adiponectina en hembras y aumentos de leptina en machos.⁽³⁷⁾

A partir de los criterios compilados en la literatura consultada, y después de reflexiones realizadas por los autores, se considera que, independientemente de los posibles riesgos que se le atribuyen al consumo excesivo de AF para la salud del binomio madre-hijo y para la de cualquier grupo poblacional, existen beneficios bien documentados, por lo que su manejo debe ser cuidadoso y no contribuir al rechazo de su utilización. Es imprescindible que en la APS y a través de los medios de difusión masiva se eduque a la población en este tema de trascendental importancia para la promoción de la salud humana y prevención de enfermedad.

CONCLUSIONES

Dado su efecto favorecedor de la síntesis y reparación de ácidos nucleicos, y por tanto de la proliferación celular, el consumo adecuado de ácido fólico durante el embarazo contribuye a preservar una embriogénesis y placentación normal. No se han demostrado efectos adversos por el uso del ácido fólico, pero existen criterios de que dosis altas pueden ser riesgosas para la salud, por lo que se recomienda ser consumido bajo estricta prescripción médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez Velázquez L, García Guevara C, García Morejón C. Estudio observacional, transversal, de una muestra representativa de las mujeres españolas en edad fértil, sobre los cuidados, hábitos y promoción de la salud previamente y durante el embarazo: Estudio GESTMUJER. Prog Obstet Ginecol [Internet]. 2014 [citado 25/11/2018];57(7):285—90. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-estudio-observacional-transversal-una-muestra-S0304501314001198>
2. Castaño E, Piñuñuri R, Hirsch S, et al. Folatos y Embarazo, conceptos actuales. ¿Es necesaria una suplementación con ácido fólico? Rev Chil Pediatr [Internet]. 2017 [citado 25/11/2018];88(2):199-206. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000200001
3. Wald NJ. Folic Acid and the Prevention of Neural Tube Defects. New England J Medicine. 2014;350(2):101-103. Citado en PubMed; PMID: 14711907.
4. Taboada Lugo N. Papel del ácido fólico, zinc y cobre en la prevención primaria de los defectos congénitos. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2016 [citado 23/01/2018];32(4). Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/167/110>
5. Rohtus A, Jansen K, Van Geet C, et al. Nutri-epigenomic studies related to neural tube defects: Does folate affect neural tube closure via changes in DNA methylation? Mini Rev Med Chem. 2015;15(13). Citado en PubMed; PMID: 26349489.
6. Taboada Lugo N, Herrera Martínez M. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. Medicent Electrón [Internet]. 2018 [citado 13/11/2018];22(3). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2018/cmc183b.pdf>
7. Ebara S. Nutritional role of folate. Congenit Anom (Kyoto). 2017;57(5):138-41. Citado en PubMed; PMID: 28603928.

8. Iglesias Vázquez L, Abajo Llama S, Serrat Orús N, et al. Estado periconcepcional de ácido fólico: Revisión sobre su relevancia para la salud de la madre y de la descendencia. Relevancia del estado periconcepcional de ácido fólico sobre el neurodesarrollo. Rev Esp Nutr Comunitaria [Internet]. 2015 [citado 25/11/2018];21(3):38-44. Disponible en:
<http://www.renc.es/actualidad2.asp?cod=52&pag=1&codR=10&v=&buscar=&anno>
=
9. Carrillo Gómez CS, Molina Noyola LD, Torres Bugarín O. Ácido fólico: económico modulador de la estabilidad genómica, epigenética y el cáncer; deficiencias, fuentes, efectos adversos por exceso y recomendaciones gubernamentales. El Residente [Internet]. 2017 [citado 25/11/2018];12(3):89-103. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75578>
10. Visentin CE, Masih SP, Plumptre L, et al. Low Serum Vitamin B-12 Concentrations Are Prevalent in a Cohort of Pregnant Canadian Women. J Nutr. 2016;146(5):1035-42. Citado en PubMed; PMID: 27075906.
11. Navarro Pérez SF, Mayorquín Galván EE, Petarra Del Río S, et al. El ácido fólico como citoprotector después de una revisión. El Residente [Internet]. 2016 [citado 25/09/2018];11(2):51-59. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2016/rr162a.pdf>
12. Saini RK, Nile SH, Keum YS. Folates: chemistry, analysis, occurrence, biofortification and bioavailability. Food Res Int. 2016;89(1):1-13. Citado en PubMed; PMID: 28460896.
13. Wilson RD, Genetics Committee, Wilson RD, et al. Preconception 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. 2015;37(6). Citado en PubMed; PMID: 26334606.
14. Rangel Rivera DA, Osma Zambrano SE. Consumo de ácido fólico en el embarazo y reducción del riesgo de trastornos del espectro autista. MEDUIS [Internet]. 2015 [citado 25/11/2018];28(3):327-36. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-03192015000300008&script=sci_abstract&lng=es
15. Wang L, Lin S, Zhang J, et al. Fetal DNA hypermethylation in tight junction pathway is associated with neural tube defects: A genome-wide DNA methylation analysis. Epigenetics. 2017;12(2). Citado en PubMed; PMID: 28059605.
16. Keunnen K. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. Pediatr Res. 2015;77(1-2):148-55. Citado en PubMed; PMID: 25314585.
17. Tarigo J, Viroga S, Speranza N, Tamosiunas G. Perfil de uso de hierro y ácido fólico en embarazadas asistidas en el Centros Universitarios de Montevideo. Archivos de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2016 [citado 15/11/2018];54(2):87-94. Disponible en:
http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Perfil_de_uso_de_hierro_y_acido_folico_en_embarazadas_asistidas_en_Centros_Universitarios_de_Montevideo.pdf

18. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, et al. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(15):421-3. Citado en PubMed; PMID: 25905896.
19. Bittencourt Brasil F, Henrique Amarante L, Roberto de Oliveira M. O consumo materno de ácido fólico durante a gestação e seus efeitos a longo prazo no fígado da prole: uma revisão sistemática. *RevBras Saúde Mater Infant* [Internet]. 2017 [citado 15/11/2018];17(1):17-25. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292017000100007&script=sci_arttext&lng=pt
20. Hodgetts V, Morris RK, Francis A, et al. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(4):478-90. Citado en PubMed; PMID: 25424556.
21. Martínez Leyva G, Blanco Pereira ME, Rodríguez Acosta Y, et al. De la embriogénesis a la prevención de cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y pared abdominal. *Rev. Med. Electron* [Internet]. 2016 [citado 18/10/2018];38(2). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2956/1717>
22. Oncel MY, Calisici E, Ozdemir R, et al. Is folic Acid supplementation really necessary in preterm infants 32 weeks of gestation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):188-92. Citado en PubMed; PMID: 24051483.
23. Gatica Domínguez G, Rothenberg SJ, Torres Sánchez L, et al. Child dietary intake of folate and vitamin B12 and their neurodevelopment at 24 and 30 months of age. *Salud Pública Méx*. 2018;60(4):388-94. Citado en PubMed; PMID: 30137940.
24. Suren P. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*. 2013;309:570-577. Citado en PubMed; PMID: 23403681.
25. Barco-Tavares B, Neves-Finochio Sabino AM, Lima JC, et al. Knowledge of folic acid supplementation during pregnancy. *Invest Educ Enferm* [Internet]. 2015 [citado 18/10/2018];33(3):456-64. Disponible en: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iee/article/view/24454/20780098>
26. Keunnen K. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatric Research*. 2015;(77):148-55. Citado en PubMed; PMID: 25314585.
27. Acosta J, Guzman G, Sesarini C, et al. Introducción a la neurobiología y neurofisiología del Trastorno del Espectro Autista. *Rev Chil Neuropsicol* [Internet]. 2016 [citado 18/10/2018];11(2):28-33. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179348853008>
28. OMS. Directriz: Administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico en el embarazo [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 [citado 12/10/2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/124650/9789243501994_spa.pdf;jsessionid=ECA7C5464F2A836965B5B30336F23AD1?sequence=1

29. Martínez Leyva G. Sistema de talleres para capacitación en prevención de defectos del tubo neural a médicos de atención primaria del municipio Matanzas. Matanzas: Facultad de Ciencias Médicas Juan Guiteras Gener; 2015.
30. Rodríguez Acosta Y. Sistema de talleres para capacitación en prevención de defectos de pared abdominal a médicos de atención primaria del municipio Matanzas. Matanzas: Facultad de Ciencias Médicas Juan Guiteras Gener; 2016.
31. Pérez García A. Educación preconcepcional en prevención de fisurado labial y palatino, policlínico José Jacinto Milanés, julio 2017-abril 2018. Matanzas: Facultad de Ciencias Médicas Juan Guiteras Gener; 2018.
32. Navarrete-Muñoz EM, Valera-Gran D, García de la Hera M, et al. Use of high doses of folic acid supplements in pregnant women in Spain: an INMA cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(11): e009202. Citado en PubMed; PMID: 26603248.
33. Selhub J, Rosenberg IH. Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie*. 2016;126:71-78. Citado en PubMed; PMID: 27131640.
34. Boyles AL, Yetley EA, Thayer KA, et al. Safe use of high intakes of folic acid: research challenges and paths forward. *Nutr Rev*. 2016;74(7):469-74. Citado en PubMed; PMID: 27272334.
35. Murray R, Burdge GC, Godfrey KM. Nutrition and Epigenetics in Human Health. *Med Epigenetics* [Internet]. 2014 [citado 18/10/2018];2:20-7. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/358883>
36. Joubert BR, Den Dekker HT, Felix JF, et al. Maternal plasma folate impacts differential DNA methylation in an epigenome-wide meta-analysis of newborns. *Nat Commun*. 2016;7:10577. Citado en PubMed; PMID: 26861414.
37. Keating E, Correia-Branco A, Araújo JR, et al. Excess perigestational folic acid exposure induces metabolic dysfunction in post-natal life. *J Endocrinol*. 2015;224:245-59. Citado en PubMed; PMID: 25663705.

Conflicto de intereses:

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Hernández Ugalde F, Martínez Leyva G, Rodríguez Acosta Y, Hernández Suárez D, Pérez García A, Almeida Campos S. Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo? *Rev Méd Electrón* [Internet]. 2019 Ene-Feb [citado: fecha de acceso];41(1). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3047/4207>